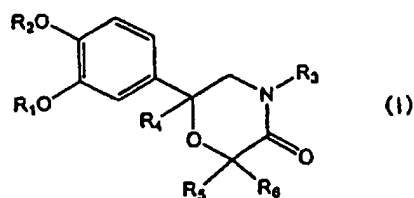




<p>(51) 国際特許分類 C07D 265/32, 413/06, A61K 31/535</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/08828</p> <p>(43) 国際公開日 1998年3月5日(05.03.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02970</p> <p>(22) 国際出願日 1997年8月26日(26.08.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/242542 1996年8月27日(27.08.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日研化学株式会社(NIKKEN CHEMICALS CO., LTD.)(JP/JP) 〒104 東京都中央区築地5丁目4番14号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 稲 真嗣(INA, Shinji)(JP/JP) 山名研司郎(YAMANA, Kenjiro)(JP/JP) 野田恭二(NODA, Kyoji)(JP/JP) 〒330 埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研化学株式会社 大宮研究所内 Saitama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: 2-PHENYLMORPHOLIN-5-ONE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 2-フェニルモルホリン-5-オン誘導体及びそれを含む医薬組成物</p> <p>(57) Abstract 2-Phenylmorpholin-5-one derivatives represented by formula (I) (wherein R<sub>1</sub> represents an alkyl group having 1 to 8 carbon atoms, a cycloalkyl group having 3 to 7 carbon atoms, or an indanyl group; R<sub>2</sub> represents an alkyl group having 1 to 4 carbon atoms; R<sub>3</sub> represents H, an alkyl group having 1 to 5 carbon atoms, or the like; R<sub>4</sub> represents H or an alkyl group having 1 to 6 carbon atoms; and R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> represent each H, an alkyl group having 1 to 5 carbon atoms, or the like), optical isomers or pharmaceutically acceptable salts thereof, or hydrates or solvates thereof, and a pharmaceutical composition comprising the same. The compounds have a potent phosphodiesterase (PDE) IV inhibitory activity, and bronchodilatory and anti-inflammatory activities.</p> <div data-bbox="836 1260 1396 1533"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div>		

(57) 要約

式 (I) :



[式中、 $R_1$  は  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基、 $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基、インダニル基を、 $R_2$  は  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基を、 $R_3$  は H、 $C_1 \sim C_8$  のアルキル基等を、 $R_4$  は H、 $C_1 \sim C_8$  のアルキル基等を、 $R_5$ 、 $R_6$  は H、 $C_1 \sim C_8$  のアルキル基等を表す]

で表される 2-フェニルモルホリン-5-オン誘導体、その光学異性体もしくはそれらの医薬上許容される塩、またはこれらの水和物もしくは溶媒和物である化合物およびそれらを含む医薬組成物。

上記化合物は強いホスホジエステラーゼ (PDE) IV 阻害作用を有し、気管支拡張作用および抗炎症作用を有する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		ラヴィニア共和国	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		

## 明 細 書

2-フェニルモルホリン-5-オン誘導体及びそれを含む医薬組成物

## 技術分野

本発明はホスホジエステラーゼ（PDE）IV阻害作用を有する新規な2-フェニルモルホリン-5-オン誘導体及びそれを含む医薬組成物に関する。

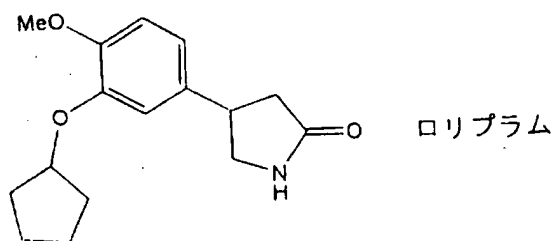
## 背景技術

気道平滑筋の弛緩および炎症細胞の機能の調節には、細胞内セカンドメッセンジャーであるcAMPが関与しており、このcAMPはホスホジエステラーゼ（PDE）によって分解され不活性な5'-AMPとなる。PDEによる分解を抑制することによりcAMPの濃度を上昇させれば、気管支拡張作用および抗炎症作用が得られ、喘息のごとき炎症性疾患に対する治療効果を示すものと考えられる〔Eur. Respir. J., 7, 579 (1994)〕。現在までに、PDEは5種類のアイソザイム（PDE I～V）に分類されており、それらの分布状態は組織に応じて異なっている〔Trends Pharm., Sci., 12, 19 (1991)〕。これは、PDEの各アイソザイムに対する特異的な阻害剤が、様々な組織中において相異なるcAMPの上昇をもたらす可能性を示唆している。

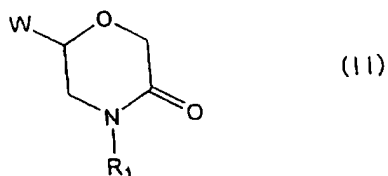
PDEアイソザイムのうちIV型の特異的な阻害剤は、炎症細胞の機能を抑制することが報告され〔Thorax, 46, 512 (1991)〕、喘息〔J. Pharmacol. Exp. Ther.

、266, 306 (1993)]、皮膚炎 [Br. J. Pharmacol., 112, 332 (1994)] などの炎症性疾患、多発性硬化症 [Nature Medicine, 1, 244 (1994)] やリウマチ [Clin. Exp. Immunol., 100, 126 (1995)] などの自己免疫疾患に有用と考えられている。

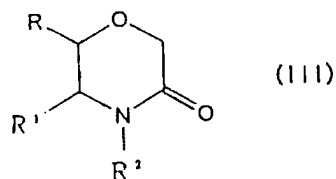
また、PDEのうちIV型のみを阻害することによってテオフィリン等の非選択的PDE阻害剤でみられる心臓等の副作用を低減することができると考えられる。PDE IVに特異的な阻害作用を有する化合物としては、下記式のロリプラム (特開昭50-157360号公報) が知られている。



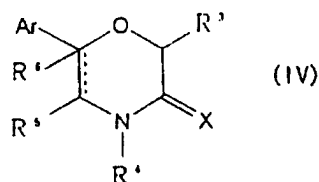
これ以外にも、PDE IVに特異的な阻害を示す化合物が公知 (特開昭62-281864号公報、米国特許5128358号公報、WO94/10118号公報、WO94/12461号公報、特開平5-117259号公報、特開平7-101861号公報、WO95/03794号公報、WO95/08534号公報等) であるが、現在までに臨床上適用されるには至っておらず、更に有用な化合物の開発が望まれている。また、特開昭64-6262号公報には、下記一般式 (II)



(式中、Wは任意に置換されてもよいフェニル基を示し、 $R_1$ は第二級または第三級  $C_3 \sim C_{10}$  のアルキル基を表す) で表される化合物が、家畜の体重増加の増大および／または飼料利用効果の改善などを行う作用を有する化合物の合成中間体として記載されている。特開昭 59-116288 号公報には、下記一般式 (III)



(上記式中、Rおよび $R^1$ は同一または相異なることができ、水素原子、 $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基またはフェニル基を表し、これらの基は置換基を有してもよく、 $R^2$ は水素原子、 $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基、5個までの任意の数のフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子で置換されていてもよい  $C_3 \sim C_{10}$ のアリールアルキル基等を表す) で表される化合物が、リポキシゲナーゼ抑制作用を有する化合物の合成中間体として記載されている。米国特許 3308121 号公報には、下記一般式 (IV)



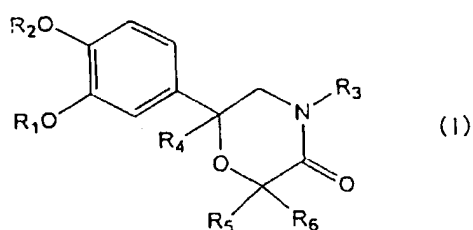
(上記式中、 $R^3$ は水素原子もしくは低ヒドロキシアリール基を表し、 $R^4$ は水素原子、低アルキル基、アシル基等を表し、 $R^5$ および $R^6$ は、独立して、水素原子、低アルキル基もしくはアリール基を表し、Arはフェニル基及び置換されたフェニル基、置換基としてはハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシもしくはハロゲン化低級アルキル基を表し、Xは酸素原子ま

たは硫黄原子を表す)で表される化合物が、筋弛緩剤およびトランキライザーとして記載されている。

#### 発明の開示

従って、本発明は、PDE IV阻害作用を有する新規な化合物を開発することを目的とする。

本発明に従えば、式(I)：



〔上記式中、 $R_1$ は置換基を有してもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基；置換基を有してもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基；またはインドニル基を表し、 $R_2$ は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を表し、 $R_3$ は水素原子；置換基を有してもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基；置換基を有してもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基；置換基を有してもよく、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基；またはアシル基を表し、 $R_4$ は水素原子；置換基を有してもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基；または置換基を有してもよく、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を有してもよいアリール基を表し、 $R_5$ および $R_6$ は、それぞれ独立して、水素原子；置換基を有してもよい $C_1 \sim C_8$ のアルキル基；置換基を有してもよい $C_3 \sim C_7$ のシクロアルキル基；または置換基を有してもよく、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を表す〕で表される2

ーフェニルモルホリンー5ーオン誘導体、その光学異性体もしくはそれらの医薬上許容される塩またはこれらの水和物または溶媒和物である化合物およびこれらの化合物を有効成分とする医薬組成物が提供される。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明者らは、PDE IV阻害作用を有する新規な化合物の探索を行った結果、本発明の2ーフェニルモルホリンー5ーオン誘導体が強いPDE IV阻害作用を有し、気管支拡張作用および抗炎症作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

上記一般式(I)の化合物のR<sub>1</sub>のC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>の直鎖または分岐鎖アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、nーブチル基、2ーメチルプロピル基、secーブチル基、tーブチル基、nーペンチル基、1, 1ージメチルプロピル基、nーヘキシル基、1ーメチルペンチル基、1, 1ージメチルブチル基、2ーエチルブチル基、nーヘブチル基、nーオクチル基等が挙げられ、これらは置換基としてハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシ基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基、キノリル基等のアリール基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基等を有していてもよく、具体的に置換基を有するC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>のアルキル基としては、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、1ーメチルシクロプロピルメチル基、1ーフェニルシクロプロピルメチル基

、1-メチルシクロブチルメチル基、1-メチルシクロペンチルメチル基、1-メチルシクロヘキシルメチル基、2-インダニルメチル基、ベンジル基、フェネチル基、4-フルオロフェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(ベンジルオキシ)エチル基、2-(フェネチルオキシ)エチル基、2-(メトキシ)エチル基、3-(メトキシ)プロピル基、4-(メトキシ)ブチル基、2-(シクロプロピルメトキシ)エチル基、2-(シクロペンチルオキシ)エチル基、2-(2-インダニル)エチル基等が挙げられる。

R<sub>1</sub>のC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられ、これらは置換基として、ハロゲン原子；アルキル基；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基、キノリル基等のアリール基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基等を有していてもよく、具体的に置換基を有するC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>のシクロアルキル基としては、4-フェニルシクロヘキシル基、1-メチルシクロペンチル基等が挙げられる。更にR<sub>1</sub>としてはインダニル基が挙げられる。

R<sub>1</sub>として好ましくは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基；置換基として、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアルコキシ基、置換基を有してもよいC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>のシクロアルキル基からなる群から選ばれた少なくとも1個の基を有するC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のアルキル基；置換基を有してもよいC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>のシクロアルキル基もし



くはインダニル基が挙げられ、更に好ましくはメチル基；*n*-ブチル基；2-メチルプロピル基；シクロプロピルメチル基；シクロブチルメチル基；シクロペンチルメチル基；置換基として、フェニル基、ナフチル基、ベンジルオキシ基、4-フルオロフェニル基、フェニルシクロプロピル基、メチルシクロプロピル基またはインダニル基を有するC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル基；シクロペンチル基；シクロヘキシル基；4-フェニルシクロヘキシル基もしくは2-インダニル基が挙げられる。

R<sub>2</sub>のC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>の直鎖または分岐鎖アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基またはエチル基、更に好ましくはメチル基が挙げられる。

R<sub>3</sub>としては水素原子が挙げられ、R<sub>3</sub>のC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基等が挙げられ、これらはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基は、置換基としてハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボニル基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基（フェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基等）またはアルコキシカルボニル基を有していてもよく、具体的に置換基を有するC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル基としては、エトキシカルボニルメチル基、ベンジル基、4-ブロモベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基、2-キノリンメチル基、1-ナフタレンメチル基、2-ナフタレンメチル基等が挙げ

られる。

更にR<sub>3</sub>のC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられ、R<sub>3</sub>の酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリアル基としてはフェニル基、トリル基、ナフチル基、ピリジル基、チアゾリル基、フリル基、チエニル基等が挙げられ、R<sub>3</sub>のアシル基としてはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、2-ナフトイル基、3-フロイル基、2-テノイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基等が挙げられる。

R<sub>3</sub>として好ましくは、水素原子；C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基；ハロゲン原子を置換基として有してもよい、酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリアル基またはエトキシカルボニル基を置換基として有するC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基もしくはアセチル基が挙げられ、更に好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、ベンジル基、2-ピリジルメチル基または4-ピリジルメチル基が挙げられる。

R<sub>4</sub>としては水素原子が挙げられ、R<sub>4</sub>のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖または分岐鎖アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、R<sub>4</sub>の置換基を有していてもよいアリアル基としてはフェニル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基等が挙げられる。

R<sub>4</sub>として好ましくは、水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、フェニル基が挙げられる。

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ独立して水素原子が挙げられ、R<sub>5</sub>お

よび  $R_6$  はそれぞれ独立した  $C_1 \sim C_6$  の直鎖または分岐鎖アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、これらは置換基としてハロゲン原子；水酸基；シアノ基；アミノ基；カルボキシ基；シクロルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を有してもよい。 $R_7$  および  $R_8$  はそれぞれ独立したアリール基としては、フェニル基、トリル基、ナフチル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基、ピリジル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基等が挙げられ、これらは置換基としてハロゲン原子；水酸基；シアノ基；アミノ基；カルボキシ基；アルキル基；シクロルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基を有してもよい。

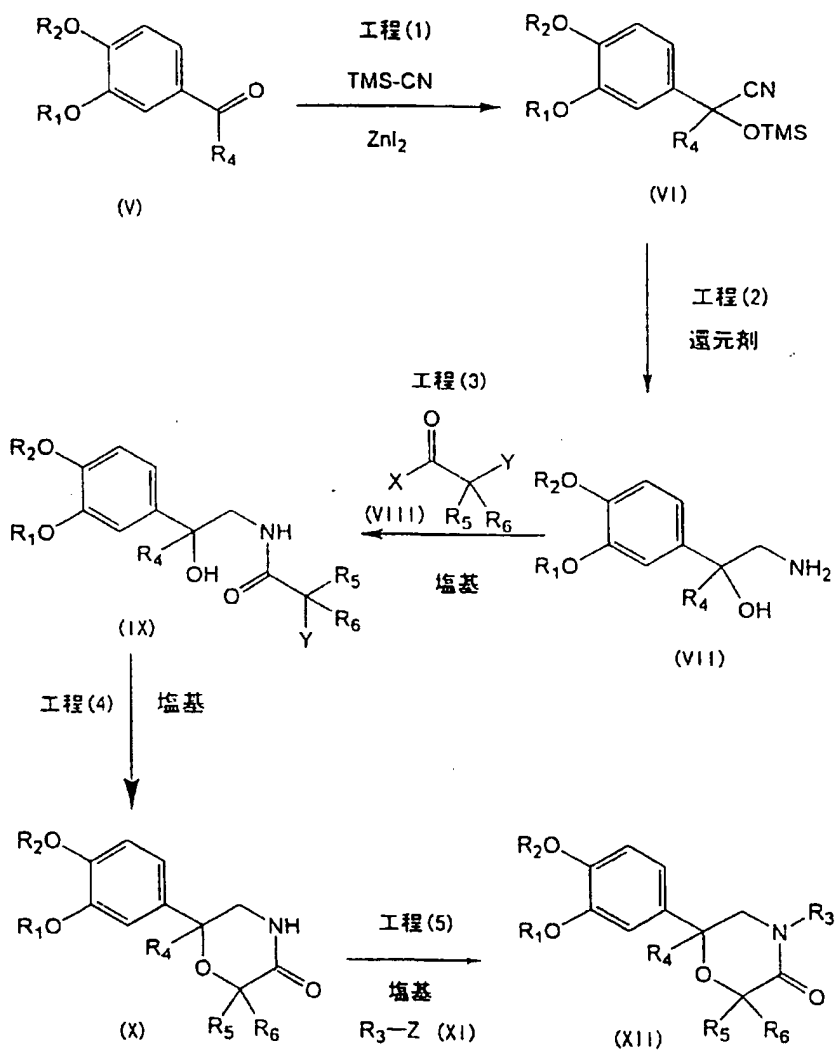
$R_9$  および  $R_{10}$  として好ましくは、水素原子が挙げられる。

上記一般式 (I) の化合物は不斉炭素原子を有しており、光学異性体が存在する。この光学異性体も本発明に含まれる。また、上記一般式 (I) の化合物およびその光学異性体の塩も本発明に含まれ、その塩としては、薬理学的に許容され得る塩が好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

さらに、本発明には、上記一般式 (I) の化合物、その光学異性体およびそれらの塩の水和物および溶媒和物も含まれ、溶媒和物の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタ

ノール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム等が挙げられる。

上記一般式 (I) の化合物は公知の反応を組み合わせて、下記のような方法で製造できる。製造方法の例を下記の反応図にて説明する。



上記反応図中の化合物 (X) および (XII) は、いずれも上記一般式 (I) の化合物に相当する。

工程 (1) : 公知の方法 [Philip Boudjouk et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 54 (1973)] に従い、ケトン誘導体 (R<sub>1</sub> が水素原子の場合はアルデヒド誘導体) (V) に触媒量のヨウ化亜鉛の存在下、トリメチルシリルシアネートを反応させ、ニトリル誘導体 (VI) を合成する。

工程 (2) : ニトリル誘導体 (VI) を公知の方法 [W. E. Parham et al., Tetrahedron Letters, 923 (1971)] に従い、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤により、アミノアルコール誘導体 (VII) へと変換する。

工程 (3) : アミノアルコール誘導体 (VII) にトリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、アセチルハライド類 (VIII) (式中、X, Y はハロゲン原子を示す) を反応させ、化合物 (IX) を合成する。

工程 (4) : 化合物 (IX) を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtブトキシド、水素化ナトリウム等の塩基により分子内縮合させ、閉環化合物 (X) へと変換する。

工程 (5) : 化合物 (X) にさらに水素化ナトリウム等の塩基存在下、アルキルハライド (XI) (式中、Z はハロゲン原子を示す) を反応させると、化合物 (XII) が得られる。

各工程で得られた化合物は公知の方法 (結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等) で単離されるが、合成中間体に関しては、更なる精製は行わずに次の工程に用いる場合もある。

上記反応工程において用いられる出発物質は、市販品または既知

の化合物から公知の方法に基づいて合成でき、例えばケトン誘導体(V)は、公知の方法(WO 94/10118号公報)により製造できる。

本発明の化合物を治療剤として用いる場合、単独または薬学的に可能な担体と複合して投与する。その組成は、化合物の溶解度、化学的性質、投与経路、投与計画等によって決定される。

例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、丸剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤または液剤等の剤型にして、経口投与してもよいし、注射剤(静脈内、筋肉内、皮下)、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等の非経口投与してもよい。また、注射用の粉末にして用時調製して使用してもよい。経口、経腸、非経口もしくは局所投与に適した医薬用の有機または無機の固体または液体の担体若しくは希釈剤を本発明の化合物と共に用いることができる。例えば、経口剤の場合には乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ショ糖などの賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、硬化油などの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴムなどの湿潤剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤などを使用して所望の投与剤型に調製することができる。

また、非経口剤の場合には、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、寒天、トラガントガムなどの希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、着色剤などを使用することができる。製剤の調製法は常法によればよい。

臨床投与量は、経口投与により用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、一般には、1日量0.01～1000mgであり、好ましくは0.01～100mgであるが、年齢、病状、症状、同時投与の有無等により適宜増減することが更に好ましい。前記1日量の薬剤（本発明の化合物）は、1日1回、または適当間隔をおいて1日に2回もしくは3回に分けて投与してもよいし、間欠投与してもよい。また、注射剤として用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、1回量0.001～100mgを連続投与または間欠投与することが好ましい。

#### 実施例

以下、本発明を実施例および試験例により更に具体的に説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものでないことはいうまでもない。

##### 実施例 1

##### 2-（3，4-ジメトキシフェニル）モルホリン-5-オン（表1の化合物No. 1）の合成

##### （1）2-アミノ-1-（3，4-ジメトキシフェニル）エタノール

3，4-ジメトキシベンズアルデヒド2.00g（12.04mM）及びトリメチルシリルシアネート1.57g（15.04mM）を乾燥塩化メチレン1mlに溶解し、室温で攪拌しながら、ヨウ化亜鉛8.5mgを注意深く加え、2時間攪拌した。次いでこの溶液を0℃に冷却した水素化リチウムアルミニウム1.10g（28.88mM）の乾燥テトラヒドロフラン120ml溶液に滴下し、その後反応温度を室温まで徐々に戻し、1時間攪拌した。反応溶液を氷浴中で冷却しながら水2mlを注意深く加え、1時間攪拌した

後、この溶液をセライト濾過した。濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去し、黄色固体の粗生成物 2.37 g を得た。ここで得られた粗生成物は精製しなくても十分な純度であるため、このまま次反応に用いることができる。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.81 (1 H, dd,  $J=12.70, 7.81$  Hz)、2.98 (1 H, dd,  $J=12.70, 4.39$  Hz)、3.87 (3 H, s)、3.89 (3 H, s)、4.58 (1 H, dd,  $J=7.81, 4.39$  Hz)、6.84 (1 H, d,  $J=7.81$  Hz)、6.87–6.92 (2 H, m)

(2) 2-(2-クロロアセトアミド)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノール

2-アミノ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノール 2.38 g (12.07 mM) 及びトリエチルアミン 1.83 g (18.10 mM) を乾燥テトラヒドロフラン 95 ml に溶解し、0℃ に冷却しながらクロロアセチルクロライド 1.50 g (13.27 mM) を加え、徐々に室温に戻した。一晩攪拌した後、反応溶液を氷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を除去し、褐色油状の標記化合物の粗生成物 3.30 g を得た。ここで得られる粗生成物もこのまま次反応に用いることができた。

(3) 2-(3,4-ジメトキシフェニル)モルホリン-5-オン

2-(2-クロロアセトアミド)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノール 3.30 g (12.06 mM) 及び水酸化カリウム 2.98 g (45.21 mM) をエタノール 300 ml 溶液中で一晩還流する。反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を除去し、褐色



固体の粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ $\text{SiO}_2$ ；酢酸エチルから4%メタノール／酢酸エチルの範囲のグラジエントで溶出）により精製し、淡黄色固体の標記化合物1.47g（収率51.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）  $\delta$  3.48（1H, ddd,  $J=12.21, 2.93, 2.93\text{ Hz}$ ）、3.57（1H, dd,  $J=12.21, 10.26\text{ Hz}$ ）、3.89（3H, s）、3.91（3H, s）、4.35（1H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ ）、4.45（1H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ ）、4.72（1H, dd,  $J=10.26, 2.93\text{ Hz}$ ）、6.19（1H, broad s）、6.86（1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ）、6.90（1H, dd,  $J=8.30, 1.96\text{ Hz}$ ）、6.94（1H, d,  $J=1.96\text{ Hz}$ ）

## 実施例 2

### 2-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）モルホリン-5-オン（表1の化合物No. 2）の合成

（1）2-アミノ-1-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）エタノール

実施例1（1）と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、無色油状の2-アミノ-1-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）  $\delta$  1.57-1.64（2H, m）、1.79-1.96（6H, m）、2.80（1H, dd,  $J=12.21, 7.81\text{ Hz}$ ）、2.97（1H, dd,  $J=12.21, 3.90\text{ Hz}$ ）、3.84（3H, s）、4.56（1H, dd,  $J=7.81, 3.90\text{ Hz}$ ）、4.7

9 (1 H, m)、6.83 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.86 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.47$  Hz)、6.91 (1 H, d,  $J = 1.47$  Hz)

(2) 2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)モルホリン-5-オン 実施例1(2)~(3)と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3,4-ジメトキシフェニル)エタノールのかわりに、2-アミノ-1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールを使用し、無色固体の標記化合物(収率42.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56-1.65 (2 H, m)、1.81-1.98 (6 H, m)、3.46 (1 H, ddd,  $J = 12.20, 3.42, 3.42$  Hz)、3.55 (1 H, dd,  $J = 12.20, 10.26$  Hz)、3.84 (3 H, s)、4.34 (1 H, d,  $J = 17.09$  Hz)、4.44 (1 H, d,  $J = 17.09$  Hz)、4.69 (1 H, dd,  $J = 10.26, 3.42$  Hz)、4.80 (1 H, m)、6.19 (1 H, broad s)、6.85 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.88 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz)、6.93 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)

### 実施例 3

#### 2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)モルホリン-5-オン (表1の化合物No. 3) の合成

(1) 2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノール

実施例1(1)と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに3-ベンジルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の2-アミノ-1-(3-ベンジルオ

キシ-4-メトキシフェニル) エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.71 (1 H, dd,  $J=12.70, 7.81\text{ Hz}$ )、2.85 (1 H, dd,  $J=12.70, 3.90\text{ Hz}$ )、3.86 (3 H, s)、4.49 (1 H, dd,  $J=7.81, 3.90\text{ Hz}$ )、5.14 (2 H, s)、6.83–6.92 (3 H, m)、7.28–7.44 (5 H, m)

(2) 2-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) モルホリン-5-オン

実施例1(2)と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3,4-ジメトキシフェニル) エタノールのかわりに、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) エタノールを使用し、2-[(クロロアセチル) アミノ]-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) エタノールの粗生成物を得た。この粗生成物とカリウム *t*-ブトキシドを *t*-ブタノール中、一晚還流した。次いで反応溶液を室温に戻した後、氷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を除去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ ; 90% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) で精製し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 31.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.41–3.51 (2 H, m)、3.89 (3 H, s)、4.32 (1 H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ )、4.41 (1 H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ )、4.66 (1 H, dd,  $J=9.76, 3.41\text{ Hz}$ )、5.16 (2 H, s)、6.35 (1 H, s)、6.89 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、6.92 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.96\text{ Hz}$ )、6.96 (1 H, d,  $J=1.96\text{ Hz}$ )、7.2

8 - 7.39 (3 H, m)、7.45 (2 H, d,  $J = 7.33$  Hz)

#### 実施例 4

##### 2 - (4 - メトキシ - 3 - フェネチルオキシフェニル) モルホリン - 5 - オン (表 1 の化合物 No. 4) の合成

###### (1) 4 - メトキシ - 3 - フェネチルオキシベンズアルデヒド

イソバニリン 2.00 g (13.14 mM)、フェネチルアルコール 1.61 g (13.14 mM) 及びトリフェニルホスフィン 4.14 g (15.77 mM) を乾燥テトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、この溶液にジエチル アゾジカルボキシレート 2.75 g (15.77 mM) を室温にて注意深く滴下した。室温で一晩攪拌した後、この溶液をジエチルエーテル 100 ml を加えて希釈し、水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、淡黄色油状の残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  : 25% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) により精製した。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、淡黄色油状の 4 - メトキシ - 3 - フェネチルオキシベンズアルデヒド 2.88 g (収率 85.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.19 (2 H, t,  $J = 7.33$  Hz)、4.28 (2 H, t,  $J = 7.33$  Hz)、6.98 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、7.23 - 7.35 (5 H, m)、7.40 (1 H, d,  $J = 1.96$  Hz)、7.46 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.96$  Hz)、9.83 (1 H, s)

###### (2) 2 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - 3 - フェネチルオキシフェニル) エタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシベンズ

アルデヒドのかわりに 4-メトキシ-3-フェネチルオキシベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の 2-アミノ-1-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.77 (1 H, dd,  $J = 12.70, 7.81 \text{ Hz}$ ), 2.95 (1 H, dd,  $J = 12.70, 3.90 \text{ Hz}$ ), 3.17 (2 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ), 3.86 (3 H, s), 4.22 (2 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ), 4.54 (1 H, dd,  $J = 7.81, 3.90 \text{ Hz}$ ), 6.84–6.90 (3 H, m), 7.22–7.34 (5 H, m)

(3) 2-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)モルホリン-5-オン

実施例 3 (2) と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールのかわりに、2-アミノ-1-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシフェニル)エタノールを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 25.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.17 (2 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ), 3.43 (1 H, ddd,  $J = 12.20, 3.42, 3.42 \text{ Hz}$ ), 3.51 (1 H, dd,  $J = 12.20, 10.25 \text{ Hz}$ ), 3.87 (3 H, s), 4.22 (2 H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ ), 4.32 (1 H, d,  $J = 17.09 \text{ Hz}$ ), 4.41 (1 H, d,  $J = 17.09 \text{ Hz}$ ), 4.66 (1 H, dd,  $J = 10.25, 3.42 \text{ Hz}$ ), 6.49 (1 H, broad s), 6.85–6.91 (3 H, m), 7.23–7.34 (5 H, m)

#### 実施例 5

2 - (3 - ブトキシ - 4 - メトキシフェニル) モルホリン - 5 - オン (表 1 の化合物 No. 5) の合成

(1) 3 - ブトキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド

イソバニリン 6.00 g (39.4 mM)、ヨウ化ブタン 5.7 ml (49.3 mM) 及び無水炭酸カリウム 6.8 g (49.3 mM) を乾燥ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、室温で一晩攪拌した後、この溶液を酢酸エチル 300 ml を加えて希釈し、水で洗浄した。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、淡黄色油状の残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : 20% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) により精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、淡黄色油状の 3 - ブトキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド 8.09 g (収率 99.0%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.99 (3 H, t, J = 7.32 Hz)、1.46 - 1.55 (2 H, m)、1.82 - 1.89 (2 H, m)、3.95 (3 H, s)、4.08 (2 H, t, J = 6.83 Hz)、6.98 (1 H, d, J = 7.81 Hz)、7.40 - 7.46 (2 H, m)、9.84 (1 H, s)

(2) 2 - アミノ - 1 - (3 - ブトキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3 - ブトキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の 2 - アミノ - 1 - (3 - ブトキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノールを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.98 (3 H, t, J = 7.32 Hz)、1.49 (2 H, m)、1.82 (

2 H, m)、2.93-3.01 (2 H, m)、3.85 (3 H, s)、4.04 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、4.71 (1 H, m)、6.84-6.98 (3 H, m)

(3) 2-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル) モルホリン-5-オン

実施例 3 (2) と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) エタノールのかわりに、2-アミノ-1-(3-ブトキシ-4-メトキシフェニル) エタノールを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 51.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (3 H, t,  $J=7.32$  Hz)、1.50 (2 H, m)、1.84 (2 H, m)、3.47 (1 H, ddd,  $J=12.21, 3.42, 3.42$  Hz)、3.56 (1 H, dd,  $J=12.21, 10.25$  Hz)、3.86 (3 H, s)、4.03 (1 H, t,  $J=6.83$  Hz)、4.34 (1 H, d,  $J=17.09$  Hz)、4.44 (1 H, d,  $J=17.09$  Hz)、4.70 (1 H, dd,  $J=10.25, 3.42$  Hz)、6.34 (1 H, broad s)、6.86 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.89 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、6.94 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)

#### 実施例 6

2-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル] モルホリン-5-オン (表 1 の化合物 No. 6) の合成

(1) 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド

実施例 4 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、2-インダノールを使用し、淡黄色固体の 3-(2-イン

ダニルオキシ) - 4 - メトキシベンズアルデヒド (収率 62.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.25 (2 H, dd,  $J = 16.60, 3.42 \text{ Hz}$ )、3.46 (2 H, dd,  $J = 16.60, 6.35 \text{ Hz}$ )、3.90 (3 H, s)、5.26 (1 H, m)、6.98 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、7.17 - 7.21 (2 H, m)、7.22 - 7.25 (2 H, m)、7.46 - 7.49 (2 H, m)、9.87 (1 H, s)

(2) 2 - アミノ - 1 - [3 - (2 - インダニルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] エタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3 - (2 - インダニルオキシ) - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色固体の 2 - アミノ - 1 - [3 - (2 - インダニルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.81 (1 H, dd,  $J = 12.70, 7.82 \text{ Hz}$ )、3.00 (1 H, dd,  $J = 12.70, 3.91 \text{ Hz}$ )、3.24 (2 H, dd,  $J = 16.60, 4.40 \text{ Hz}$ )、3.38 (2 H, dd,  $J = 16.60, 6.83 \text{ Hz}$ )、3.81 (3 H, s)、4.58 (1 H, dd,  $J = 7.82, 3.91 \text{ Hz}$ )、5.21 (1 H, m)、6.86 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.91 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、6.98 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、7.16 - 7.21 (2 H, m)、7.22 - 7.24 (2 H, m)

(3) 2 - [3 - (2 - インダニルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] モルホリン - 5 - オン



実施例 3 (2) と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールのかわりに、2-アミノ-1-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]エタノールを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率 74.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.24 (2 H, dd,  $J=16.60, 3.91$  Hz)、3.39 (2 H, dd,  $J=16.60, 6.35$  Hz)、3.48 (1 H, dm,  $J=12.20$  Hz)、3.57 (1 H, dd,  $J=12.20, 10.25$  Hz)、3.82 (3 H, s)、4.36 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、4.45 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、4.72 (1 H, dd,  $J=10.25, 2.93$  Hz)、5.21 (1 H, m)、6.08 (1 H, broad s)、6.87 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.93 (1 H, d,  $J=8.30, 1.47$  Hz)、6.99 (1 H, d,  $J=1.47$  Hz)、7.17-7.25 (4 H, m)

#### 実施例 7

##### 2-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル)モルホリン-5-オン(表1の化合物No. 7)の合成

##### (1) 3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド

実施例 4 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、シクロヘキサノールを使用し、淡黄色油状の 3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(収率 42.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23-1.43 (3 H, m)、1.53-1.62 (3 H, m)、1.81-1.85 (2 H, m)、2.03-2.07 (2 H, m)、3.

9.3 (3 H, s)、4.28-4.35 (1 H, m)、6.97 (1 H, d,  $J = 8.79$  Hz)、7.31-7.45 (2 H, m)、9.84 (1 H, s)

(2) 2-アミノ-1-[3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル]エタノール

実施例1(1)と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の2-アミノ-1-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.41 (2 H, m)、1.43-1.64 (4 H, m)、1.80-1.82 (2 H, m)、2.00-2.03 (2 H, m)、2.79 (1 H, dd,  $J = 12.20, 7.81$  Hz)、2.96 (1 H, dd,  $J = 12.20, 3.42$  Hz)、3.84 (3 H, s)、4.20 (1 H, m)、4.55 (1 H, dd,  $J = 7.81, 3.42$  Hz)、6.83-6.98 (3 H, m)

(3) 2-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル)モルホリン-5-オン 実施例3(2)と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールのかわりに、2-アミノ-1-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率31.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26-1.40 (3 H, m)、1.52-1.61 (3 H, m)、1.81-1.84 (2 H, m)、2.00-2.04 (2 H, m)、3.46 (1 H, ddd,  $J = 11.72, 3.90, 3.90$  Hz)、3.55 (1 H, dd,  $J = 12.21, 10.25$  Hz)、3

. 85 (3 H, s)、4. 20 (1 H, m)、4. 34 (1 H, d, J = 17. 09 Hz)、4. 43 (1 H, d, J = 17. 09 Hz)、4. 68 (1 H, dd, J = 10. 25, 3. 90 Hz)、6. 54 (1 H, broad s)、6. 87 (1 H, d, J = 8. 30 Hz)、6. 91 (1 H, dd, J = 8. 30, 1. 95 Hz)、6. 95 (1 H, d, J = 1. 95 Hz)

### 実施例 8

#### 2 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) モルホリン - 5 - オン (表 1 の化合物 No. 8) の合成

(1) 3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド

実施例 4 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、シクロプロピルメチルアルコールを使用し、無色固体の 3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド (収率 77. 4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0. 36 - 0. 40 (2 H, m)、0. 65 - 0. 70 (2 H, m)、1. 34 - 1. 38 (1 H, m)、3. 92 (2 H, d, J = 6. 84 Hz)、3. 97 (3 H, s)、6. 98 (1 H, d, J = 8. 30 Hz)、7. 39 (1 H, d, J = 1. 95 Hz)、7. 45 (1 H, dd, J = 8. 30, 1. 95 Hz)、9. 84 (1 H, s)

(2) 2 - アミノ - 1 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒドを使用し、淡褐色固体の 2 - アミノ - 1 - [3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシフェニル] エタノールを

得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.33-0.37 (2H, m)、0.61-0.66 (2H, m)、1.34 (1H, m)、2.79 (1H, dd,  $J=12.69$ , 7.81 Hz)、2.95 (1H, dd,  $J=12.69$ , 3.91 Hz)、3.86 (2H, d,  $J=6.84$  Hz)、3.87 (3H, s)、4.55 (1H, dd,  $J=7.81$ , 3.91 Hz)、6.85-6.91 (3H, m)

(3) 2-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル)モルホリン-5-オン

実施例3(2)と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールのかわりに、2-アミノ-1-[3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシフェニル]エタノールを使用し、無色固体の標記化合物(収率52.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.36 (2H, m)、0.65 (2H, m)、1.34 (1H, m)、3.46 (1H, dt,  $J=12.20$ , 3.42 Hz)、3.54 (1H, dd,  $J=12.20$ , 9.77 Hz)、3.86 (2H, d,  $J=7.82$  Hz)、3.88 (3H, s)、4.33 (1H, d,  $J=17.09$  Hz)、4.42 (1H, d,  $J=17.09$  Hz)、4.68 (1H, dd,  $J=9.77$ , 3.42 Hz)、6.86 (1H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.89 (1H, dd,  $J=8.30$ , 1.46 Hz)、6.92 (1H, d,  $J=1.46$  Hz)、6.99 (1H, broad s)

#### 実施例9

2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-メチルモルホリン-5

－オン（表 1 の化合物 No. 9）の合成

(1) 2－アミノ－1－（3，4－ジメトキシフェニル）－1－メチルエタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3，4－ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3，4－ジメトキシアセトフェノンを使用し、黄色油状の 2－アミノ－1－（3，4－ジメトキシフェニル）－1－メチルエタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (3 H, s)、2.78 (1 H, d,  $J=12.20\text{ Hz}$ )、3.06 (1 H, d,  $J=12.20\text{ Hz}$ )、3.87 (3 H, s)、3.90 (3 H, s)、6.85 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、6.91 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ )、7.05 (1 H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ )

(2) 2－（3，4－ジメトキシフェニル）－2－メチルモルホリン－5－オン

実施例 3 (2) と同様の手法を用い、2－アミノ－1－（3－ベンジルオキシ－4－メトキシフェニル）エタノールのかわりに、2－アミノ－1－（3，4－ジメトキシフェニル）－1－メチルエタノールを使用し、淡黄色固体の標記化合物（収率 32.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 (3 H, s)、3.61 (1 H, dd,  $J=12.70, 1.96\text{ Hz}$ )、3.84 (1 H, dd,  $J=12.70, 3.90\text{ Hz}$ )、3.88 (3 H, s)、3.90 (3 H, s)、4.01 (1 H, d,  $J=17.09\text{ Hz}$ )、4.20 (1 H, d,  $J=17.09\text{ Hz}$ )、6.14 (1 H, broad)、6.84 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、6.90 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$

H z)、6.99 (1H, d, J = 1.95 Hz)

### 実施例 10

#### 2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2- メチルモルホリン-5-オン (表1の化合物 No. 10) の合成

##### (1) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアセトフェノン

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド 10.00 g (45.40 mM) の乾燥テトラヒドロフラン 100 ml 溶液を 0℃ に冷却し、この溶液にメチルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液 (136.20 mM) を滴加し、そのままの温度で 2 時間攪拌した。得られた溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで戻し、酢酸エチルで抽出し、この抽出液を飽和食塩水、水で順次洗浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、淡黄色油状の 1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) エタノールの粗生成物 10.67 g を得た。ここで得られた 1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル) エタノールの粗生成物 10.67 g を乾燥塩化メチレン 200 ml に溶解し、この溶液に二酸化マンガ 39.2 g を加え、室温で 16 時間激しく攪拌した。得られた溶液中の不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧下濃縮し、黄色油状の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : 25% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) により精製した。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、黄色油状の 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアセトフェノン 10.00 g (収率 94.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.61-1.64 (2H, m)、1.81-1.90 (4H, m)、1.97-2.00 (2H, m)、2.56 (3H, s)、3.91 (3H

, s)、4.86 (1H, m)、6.87 (1H, d,  $J = 8.30$  Hz)、7.52 (1H, d,  $J = 1.95$  Hz)、7.55 (1H, dd,  $J = 8.30$ 、 $1.95$  Hz)

(2) 2-アミノ-1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-メチルエタノール

実施例1(1)と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアセトフェノンを使用し、褐色油状の2-アミノ-1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-メチルエタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (3H, s)、1.56-1.66 (2H, m)、1.79-1.97 (6H, m)、2.75 (1H, d,  $J = 12.20$  Hz)、3.05 (1H, d,  $J = 12.20$  Hz)、3.84 (3H, s)、4.79-4.83 (1H, m)、6.83 (1H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.90 (1H, dd,  $J = 8.30$ 、 $2.44$  Hz)、7.02 (1H, d,  $J = 2.44$  Hz)

(3) 2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルモルホリン-5-オン

実施例3(2)と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールのかわりに、2-アミノ-1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-メチルエタノールを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率36.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53 (3H, s)、1.60-1.64 (2H, m)、1.81-1.94 (6H, m)、3.60 (1H, dd,  $J = 12.70$ 、 $1.47$

H z)、3.81-3.86 (1 H; m)、3.84 (3 H, s)、3.98 (1 H, d,  $J = 17.58$  Hz)、4.18 (1 H, d,  $J = 17.58$  Hz)、4.79 (1 H, m)、6.46 (1 H, broad s)、6.83 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.88 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz)、6.98 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)

### 実施例 11

2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-フェニルモルホリン-5-オン(表1の化合物No. 11)の合成

(1) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾフェノン

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒド 10.00 g (45.40 mM) の乾燥テトラヒドロフラン 50 ml 溶液を、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、この溶液にフェニルリチウムのトルエン溶液 (49.94 mM) を滴加し、そのままの温度で 5 時間攪拌した。得られた溶液に水を加え、室温まで戻し、ジエチルエーテルで抽出し、この抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を除去し、黄色油状の  $\alpha$ -(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ベンジルアルコールの粗生成物 13.56 g を得た。ここで得られた  $\alpha$ -(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)ベンジルアルコールの粗生成物 10.00 g を乾燥塩化メチレン 110 ml に溶解し、この溶液に二酸化マンガン 16.00 g を加え、室温で 2 日間激しく攪拌した。得られた溶液中の不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧下濃縮し、黄色固体の残渣を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> : 20% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) により精製した。真空下にて溶媒を除去、乾燥し、淡黄色固体の 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾフェノン 9.20 g (収率 92.6%)



を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60–1.65 (2 H, m)、1.82–2.00 (6 H, m)、3.93 (3 H, s)、4.84 (1 H, m)、6.89 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、7.38 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、7.46 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.49 (2 H, d,  $J=7.81$  Hz)、7.55–7.59 (1 H, m)、7.75–7.77 (2 H, m)

(2) 2-アミノ-1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-フェニルエタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンゾフェノンを使用し、黄色固体の 2-アミノ-1-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-1-フェニルエタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54–1.61 (2 H, m)、1.78–1.86 (6 H, m)、3.33–3.38 (2 H, m)、3.82 (3 H, s)、4.73 (1 H, m)、6.80 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.90 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、7.01 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.21–7.24 (1 H, m)、7.32 (2 H, t,  $J=7.33$  Hz)、7.42–7.44 (2 H, m)

(3) 2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-2-フェニルモルホリン-5-オン

実施例 3 (2) と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールのかわりに、2

ーアミノー１－（３－シクロペンチルオキシ－４－メトキシフェニル）－１－フェニルエタノールを使用し、淡黄色固体の標記化合物（収率 32.8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56 – 1.60 (2 H, m)、1.74 – 1.88 (6 H, m)、3.83 (3 H, s)、3.89 (1 H, dd,  $J = 12.69, 1.95$  Hz)、3.94 (1 H, dd,  $J = 12.69, 1.95$  Hz)、4.10 (1 H, d,  $J = 17.09$  Hz)、4.16 (1 H, d,  $J = 17.09$  Hz)、4.68 (1 H, m)、6.57 (1 H, broad s)、6.80 (1 H, d,  $J = 8.79$  Hz)、6.83 – 6.86 (2 H, m)、7.26 – 7.34 (5 H, m)

#### 実施例 12

2－（３，４－ジメトキシフェニル）－４－メチルモルホリン－５－オン（表 1 の化合物 No. 12）の合成

実施例 1 で製造される 2－（３，４－ジメトキシフェニル）モルホリン－５－オン 0.10 g (0.42 mM)、水酸化ナトリウム (60%) 0.02 g (0.46 mM) 及びヨウ化メチル 0.07 g (0.51 mM) を乾燥 N, N－ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を除去し、黄色油状の粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  : 3% メタノール / 塩化メチレンで溶出) で精製し、無色固体の標記化合物（収率 96.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.02 (3 H, s)、3.33 (1 H, dd,  $J = 12.20, 2.93$  Hz)、3.57 (1 H, dd,  $J = 12.20, 10.75$  Hz)、

3. 89 (3H, s)、3. 91 (3H, s)、4. 32 (1H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ )、4. 42 (1H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ )、4. 77 (1H, d,  $J=10.75, 2.93\text{ Hz}$ )、6. 86 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、6. 90 (1H, dd,  $J=8.30, 1.46\text{ Hz}$ )、6. 94 (1H, d,  $J=1.46\text{ Hz}$ )

### 実施例 13

4-(4-ブロモベンジル)-2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)モルホリン-5-オン(表1の化合物No. 13)の合成

実施例12と同様の手法を用い、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)モルホリン-5-オンのかわりに実施例2で製造される2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)モルホリン-5-オンを、また、ヨウ化メチルのかわりに4-ブロモベンジルブロミドを使用し、褐色油状の標記化合物(収率96.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 56-1. 66 (2H, m)、1. 77-1. 95 (6H, m)、3. 22 (1H, dd,  $J=12.21, 2.93\text{ Hz}$ )、3. 41 (1H, dd,  $J=12.21, 10.26\text{ Hz}$ )、3. 82 (3H, s)、4. 37 (1H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ )、4. 48 (1H, d,  $J=16.60\text{ Hz}$ )、4. 48 (1H, d,  $J=15.14\text{ Hz}$ )、4. 67 (1H, d,  $J=15.14\text{ Hz}$ )、4. 68 (1H, dd,  $J=10.26, 2.93\text{ Hz}$ )、4. 76 (1H, m)、6. 78-6. 87 (3H, m)、7. 17 (2H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、7. 47 (2H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )

### 実施例 14

2 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 -  
メチルモルホリン - 5 - オン (表1 の化合物 No. 14) の合成

実施例 13 と同様の手法を用い、4 - ブロモベンジルブロミドのかわりにヨウ化メチルを使用し、淡褐色固体の標記化合物 (収率 92.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58 - 1.67 (2 H, m)、1.72 - 2.00 (6 H, m)、3.02 (3 H, s)、3.32 (1 H, dd,  $J = 12.21, 3.42$  Hz)、3.55 (1 H, dd,  $J = 12.21, 10.74$  Hz)、3.84 (1 H, s)、4.30 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.40 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.74 (1 H, dd,  $J = 10.74, 3.42$  Hz)、4.80 (1 H, m)、6.84 - 6.93 (3 H, m)

実施例 15

2 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 -  
エトキシカルボニルメチルモルホリン - 5 - オン (表1 の化合物 No. 15) の合成

実施例 13 と同様の手法を用い、4 - ブロモベンジルブロミドのかわりにブロモ酢酸エチルを使用し、淡褐色固体の標記化合物 (収率 74.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3 H, t,  $J = 7.33$  Hz)、1.60 - 1.67 (2 H, m)、1.81 - 1.96 (6 H, m)、3.38 (1 H, dd,  $J = 11.74, 2.93$  Hz)、3.67 (1 H, dd,  $J = 11.74, 10.74$  Hz)、3.84 (3 H, s)、4.08 (1 H, d,  $J = 17.09$  Hz)、4.22 (2 H, q,  $J = 7.33$  Hz)、4.27 (1 H, d,  $J = 17.09$  Hz)、4.38 (1

H, d,  $J = 17.09 \text{ Hz}$ )、4.47 (1 H, d,  $J = 17.09 \text{ Hz}$ )、4.80 (1 H, m)、4.83 (1 H, dd,  $J = 10.74, 2.93 \text{ Hz}$ )、6.84 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.90 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、6.94 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 16

2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-(4-ピリジルメチル)モルホリン-5-オン(表1の化合物No. 16)の合成

実施例 13と同様の手法を用い、4-ブロモベンジルブロミドのかわりに4-クロロメチルピリジン塩酸塩を使用し、褐色油状の標記化合物(収率73.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58-1.64 (2 H, m)、1.73-1.96 (6 H, m)、3.24 (1 H, dd,  $J = 12.21, 3.42 \text{ Hz}$ )、3.48 (1 H, dd,  $J = 12.21, 11.23 \text{ Hz}$ )、3.83 (3 H, s)、4.41 (1 H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4.53 (1 H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4.54 (1 H, d,  $J = 14.65 \text{ Hz}$ )、4.73 (1 H, d,  $J = 14.65 \text{ Hz}$ )、4.73 (1 H, dd,  $J = 11.23, 3.42 \text{ Hz}$ )、4.77 (1 H, m)、6.82-6.93 (3 H, m)、7.22 (2 H, d,  $J = 5.37 \text{ Hz}$ )、8.60 (2 H, d,  $J = 5.37 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 17

2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-エチルモルホリン-5-オン(表1の化合物No. 17)の合成

実施例 13と同様の手法を用い、4-ブロモベンジルブロミドのかわりにヨウ化エチルを使用し、淡褐色油状の標記化合物(収率4

4. 2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (3 H, t,  $J = 7.32$  Hz)、1.60–1.64 (2 H, m)、1.82–1.96 (6 H, m)、3.30 (1 H, dd,  $J = 12.21, 2.93$  Hz)、3.42 (1 H, dq,  $J = 14.65, 7.32$  Hz)、3.53 (1 H, dd,  $J = 12.21, 10.26$  Hz)、3.56 (1 H, dq,  $J = 14.65, 7.32$  Hz)、3.85 (3 H, s)、4.30 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.40 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.72 (1 H, dd,  $J = 10.26, 2.93$  Hz)、4.81 (1 H, m)、6.85 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.89 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.96$  Hz)、6.93 (1 H, d,  $J = 1.96$  Hz)

#### 実施例 18

2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)-4-(2-キノリンメチル)モルホリン-5-オン(表1の化合物No. 18)の合成

実施例 13と同様の手法を用い、4-ブロモベンジルブロミドのかわりに2-クロロメチルキノリン塩酸塩を使用し、黄色油状の標記化合物(収率27.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52–1.63 (2 H, m)、1.73–1.96 (6 H, m)、3.51 (1 H, dd,  $J = 12.70, 3.42$  Hz)、3.61 (1 H, dd,  $J = 12.70, 10.25$  Hz)、3.80 (3 H, s)、4.43 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.54 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.74 (1 H, m)、4.77 (1 H, dd,  $J = 10.25, 3.42$  Hz)、4.87 (1 H,

d,  $J = 15.14 \text{ Hz}$ )、5.04 (1H, d,  $J = 15.14 \text{ Hz}$ )、6.78 (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.81 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、6.88 (1H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、7.50 (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、7.55 (1H, d,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ )、7.72 (1H, m)、7.82 (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、8.03 (1H, d,  $J = 8.31 \text{ Hz}$ )、8.17 (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 19

4-ブチル-2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)モルホリン-5-オン (表1の化合物No. 19) の合成

実施例 13 と同様の手法を用い、4-ブロモベンジルブロミドのかわりにヨウ化ブチルを使用し、黄色油状の標記化合物 (収率 58.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ )、1.36 (2H, q,  $J = 7.32 \text{ Hz}$ )、1.53-1.64 (4H, m)、1.80-1.97 (6H, m)、3.30 (1H, dd,  $J = 12.21, 3.42 \text{ Hz}$ )、3.34-3.38 (1H, m)、3.51 (1H, dd,  $J = 12.21, 10.26 \text{ Hz}$ )、3.47-3.53 (1H, m)、3.85 (3H, s)、4.30 (1H, d,  $J = 16.61 \text{ Hz}$ )、4.41 (1H, d,  $J = 16.61 \text{ Hz}$ )、4.71 (1H, dd,  $J = 10.26, 3.42 \text{ Hz}$ )、4.81 (1H, m)、6.85 (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.88 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、6.93 (1H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 20

4-アセチル-2-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフ

エニル) モルホリン-5-オン( 表1 の化合物 No. 20 ) の合成

実施例 13 と同様の手法を用い、4-ブロモベンジルブロミドのかわりにアセチルブロミドを使用し、無色固体の標記化合物(収率 33.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.57-1.63 (2 H, m)、1.81-1.95 (6 H, m)、2.62 (3 H, s)、3.53 (1 H, dd,  $J=13.68, 10.74$  Hz)、3.85 (3 H, s)、4.18 (1 H, dd,  $J=13.68, 2.93$  Hz)、4.38 (1 H, d,  $J=17.58$  Hz)、4.53 (1 H, d,  $J=17.58$  Hz)、4.70 (1 H, dd,  $J=10.74, 2.93$  Hz)、4.78 (1 H, m)、6.85 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.88 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、6.91 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)

実施例 21

2-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-4-メチルモルホリン-5-オン( 表1 の化合物 No. 21 ) の合成

実施例 12 と同様の手法を用い、2-(3,4-ジメトキシフェニル)モルホリン-5-オンのかわりに実施例 6 で製造される 2-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]モルホリン-5-オンを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.03 (3 H, s)、3.24 (2 H, dd,  $J=16.60, 3.90$  Hz)、3.34 (1 H, dd,  $J=12.69, 3.42$  Hz)、3.39 (2 H, dd,  $J=16.60, 6.84$  Hz)、3.57



(1 H, dd,  $J = 12.69, 10.74$  Hz)、3.82 (3 H, s)、4.32 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.42 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.77 (1 H, dd,  $J = 10.74, 3.42$  Hz)、5.22 (1 H, m)、6.87 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.93 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz)、7.00 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)、7.16–7.20 (2 H, m)、7.22–7.25 (2 H, m)

### 実施例 2 2

2 – (3 – シクロペンチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 4 –  
メチル – 2 – フェニルモルホリン – 5 – オン (表 1 の化合物 No. 2 2) の合成

実施例 1 2 と同様の手法を用い、2 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) モルホリン – 5 – オンのかわりに、実施例 1 1 で製造される 2 – (3 – シクロペンチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 2 – フェニルモルホリン – 5 – オンを使用し、黄色油状の標記化合物 (収率 64.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52–1.60 (2 H, m)、1.80–1.81 (6 H, m)、3.08 (3 H, s)、3.83 (3 H, s)、3.85 (2 H, s)、4.06 (1 H, d,  $J = 17.09$  Hz)、4.12 (1 H, d,  $J = 17.09$  Hz)、4.68 (1 H, m)、6.75 (1 H, dd,  $J = 8.79, 1.95$  Hz)、6.80 (1 H, d,  $J = 8.79$  Hz)、6.83 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)、7.27–7.35 (5 H, m)

### 実施例 2 3

2 – (3 – シクロペンチルオキシ – 4 – メトキシフェニル) – 2 –

フェニル-4-(4-ピリジルメチル)モルホリン-5-オン(表1の化合物No. 23)の合成

実施例22と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに4-クロロメチルピリジン塩酸塩を使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率89.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55-1.65 (2 H, m)、1.78 (6 H, m)、3.76 (1 H, d,  $J=12.69$  Hz)、3.79 (1 H, d,  $J=12.69$  Hz)、3.81 (3 H, s)、4.21 (1 H, d,  $J=17.09$  Hz)、4.25 (1 H, d,  $J=17.09$  Hz)、4.61 (1 H, m)、4.62 (1 H, d,  $J=15.13$  Hz)、4.68 (1 H, d,  $J=15.13$  Hz)、6.53 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、6.69 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.76 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.15-7.17 (2 H, m)、7.24-7.30 (5 H, m)、8.62-8.63 (2 H, m)

実施例24

2-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-フェニルモルホリン-5-オン(表1の化合物No. 24)の合成

(1) 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシベンゾフェノン

実施例11(1)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアルデヒドのかわりに実施例6(1)で製造される3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、淡黄色固体の3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシベンゾフェノン(収率87.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.26 (2 H, dd,  $J=16.60, 3.42$  Hz)、3.43 (2 H, dd,  $J=16.60, 6.34$  Hz)、3.89 (3 H, s)、5.26 (1 H, m)、6.90 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、7.17–7.20 (2 H, m)、7.22–7.26 (2 H, m)、7.42 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、7.47–7.51 (2 H, m)、7.54 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.56–7.60 (1 H, m)、7.77–7.79 (2 H, m)

(2) 2-アミノ-1-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1-フェニルエタノール

実施例1(1)と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシベンゾフェノンを使用し、黄色固体の2-アミノ-1-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1-フェニルエタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.17 (1 H, dd,  $J=16.60, 3.91$  Hz)、3.18 (1 H, dd,  $J=16.60, 3.91$  Hz)、3.30 (1 H, dd,  $J=16.60, 6.84$  Hz)、3.31 (1 H, dd,  $J=16.60, 6.84$  Hz)、3.36 (2 H, broad)、3.79 (3 H, s)、5.15 (1 H, m)、6.82 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.96 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、7.07 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.15–7.25 (5 H, m)、7.32–7.36 (2 H, m)、7.45 (2 H, d,  $J=7.33$  Hz)

(3) 2-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1-フェニルエタノール

ル] - 2 - フェニルモルホリン - 5 - オン

実施例 3 (2) と同様の手法を用い、2 - アミノ - 1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノールのかわりに、2 - アミノ - 1 - [3 - (2 - インダニルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 1 - フェニルエタノールを使用し、淡褐色固体の標記化合物 (収率 68.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.14 (2 H, dm,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、3.25 (1 H, dd,  $J = 16.60, 6.35 \text{ Hz}$ )、3.28 (1 H, dd,  $J = 16.60, 6.35 \text{ Hz}$ )、3.80 (3 H, s)、3.91 (1 H, dd,  $J = 13.18, 2.93 \text{ Hz}$ )、3.95 (1 H, dd,  $J = 13.18, 2.93 \text{ Hz}$ )、4.13 (1 H, d,  $J = 17.09 \text{ Hz}$ )、4.17 (1 H, d,  $J = 17.09 \text{ Hz}$ )、5.11 (1 H, m)、6.51 (1 H, broad s)、6.82 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.89 - 6.91 (2 H, m)、7.15 - 7.22 (2 H, m)、7.27 - 7.33 (1 H, m)、7.36 (2 H, d,  $J = 4.39 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 25

2 - [3 - (2 - インダニルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - メチル - 2 - フェニルモルホリン - 5 - オン (表1 の化合物 N0. 25) の合成

実施例 12 と同様の手法を用い、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) モルホリン - 5 - オンのかわりに、実施例 24 で製造される 2 - [3 - (2 - インダニルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 2 - フェニルモルホリン - 5 - オンを使用し、無色固体の標記化合物 (収率 75.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.09 (3

H, s)、3.14 (2H, dd,  $J=16.60, 3.91$  Hz)、3.25 (1H, dd,  $J=16.60, 6.83$  Hz)、3.27 (1H, dd,  $J=16.60, 6.83$  Hz)、3.80 (3H, s)、3.86 (2H, s)、4.09 (1H, d,  $J=16.60$  Hz)、4.15 (1H, d,  $J=16.60$  Hz)、5.08–5.12 (1H, m)、6.82 (1H, s)、6.82 (1H, s)、6.88 (1H, s)、7.15–7.34 (6H, m)

#### 実施例 26

2-[4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル]モルホリン-5-オン(表1の化合物No. 26)の合成

(1) 4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンズアルデヒド

実施例 4 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、5-フェニルペンタノールを使用し、淡黄色固体の 4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンズアルデヒド (収率 81.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47–1.59 (2H, m)、1.67–1.75 (2H, m)、1.87–1.94 (2H, m)、2.65 (2H, t,  $J=7.81$  Hz)、3.94 (3H, s)、4.07 (2H, t,  $J=6.83$  Hz)、6.96–7.56 (8H, m)、9.84 (1H, s)

(2) 2-アミノ-1-(5-フェニルペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、4-メトキシ-3-(5-フェニルペンチルオキシ)ベンズアルデヒドを使用し、淡黄色固体の 2-アミノ-

1 - (5 - フェニルペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 - 1.55 (2 H, m)、1.66 - 1.74 (2 H, m)、1.84 - 1.92 (2 H, m)、2.64 (2 H, t,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、2.79 (1 H, dd,  $J = 12.70, 7.32 \text{ Hz}$ )、2.98 (1 H, dd,  $J = 12.70, 3.90 \text{ Hz}$ )、3.85 (3 H, s)、4.02 (2 H, t,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、4.56 (1 H, dd,  $J = 7.32, 3.90 \text{ Hz}$ )、6.81 - 6.98 (3 H, m)、7.16 - 7.30 (5 H, m)

(3) 2 - (5 - フェニルペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) モルホリン - 5 - オン

実施例 3 (2) と同様の手法を用い、2 - アミノ - 1 - (3 - ペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノールのかわりに、2 - アミノ - 1 - (5 - フェニルペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノールを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率 45.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 - 1.55 (2 H, m)、1.66 - 1.73 (2 H, m)、1.87 - 1.91 (2 H, m)、2.65 (2 H, t,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ )、3.45 - 3.48 (1 H, m)、3.53 - 3.58 (1 H, m)、3.86 (3 H, s)、4.02 (2 H, t,  $J = 6.83 \text{ Hz}$ )、4.34 (1 H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4.44 (1 H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4.69 (2 H, dd,  $J = 10.25, 2.93 \text{ Hz}$ )、6.14 (1 H, broad s)、6.84 - 6.92 (3 H, m)、7.17 - 7.30 (5 H, m)

実施例 27

2 - [ 3 - ( 2 - インダニルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] -  
2 - メチルモルホリン - 5 - オン ( 表 1 の化合物 No . 27 ) の合  
成

( 1 ) 3 - ( 2 - インダニルオキシ ) - 4 - メトキシアセトフェノ  
 ン

実施例 10 ( 1 ) と同様の手法を用い、3 - シクロペンチルオキ  
 シ - 4 - メトキシベンズアルデヒドのかわりに、実施例 6 ( 1 ) で  
 製造される 3 - ( 2 - インダニルオキシ ) - 4 - メトキシベンズア  
 ルデヒドを使用し、淡黄色固体の 3 - ( 2 - インダニルオキシ ) -  
 4 - メトキシアセトフェノン ( 収率 85.9% ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  3.25 ( 2  
 H, dd,  $J = 16.60, 3.42 \text{ Hz}$  )、3.46 ( 2 H, d  
 d,  $J = 16.60, 6.35 \text{ Hz}$  )、3.90 ( 3 H, s )、5  
 .26 ( 1 H, m )、6.98 ( 1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$  )、  
 7.17 - 7.21 ( 2 H, m )、7.22 - 7.25 ( 2 H, m  
 )、7.46 - 7.49 ( 2 H, m )、9.87 ( 1 H, s )

( 2 ) 2 - アミノ - 1 - [ 3 - ( 2 - インダニルオキシ ) - 4 - メ  
 トキシフェニル ] - 1 - メチルエタノール

実施例 1 ( 1 ) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシベンズ  
 アルデヒドのかわりに 3 - ( 2 - インダニルオキシ ) - 4 - メトキ  
 シアセトフェノンを使用し、淡黄色固体の 2 - アミノ - 1 - [ 3 -  
 ( 2 - インダニルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 1 - メチル  
 エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  1.47 ( 3  
 H, s )、2.76 - 2.79 ( 1 H, m )、3.04 - 3.07  
 ( 1 H, m )、3.24 ( 2 H, dd,  $J = 16.60, 4.39$

H z)、3.38 (2 H, dd, J=16.60, 6.34 Hz)、3.81 (3 H, s)、5.23 (1 H, m)、6.85 (1 H, d, J=8.30 Hz)、6.96 (1 H, dd, J=8.30, 1.95 Hz)、7.10 (1 H, d, J=1.95 Hz)、7.16-7.19 (2 H, m)、7.22-7.24 (2 H, m)  
 (3) 2-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2-メチルモルホリン-5-オン

実施例3(2)と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールのかわりに、2-アミノ-1-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1-メチルエタノールを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率54.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (3 H, s)、3.22 (1 H, dd, J=16.60, 2.93 Hz)、3.22 (1 H, dd, J=16.60, 2.93 Hz)、3.36 (2 H, dd, J=16.60, 6.83 Hz)、3.57 (1 H, dd, J=12.70, 1.47 Hz)、3.81 (1 H, dd, J=12.70, 3.91 Hz)、3.81 (3 H, s)、3.98 (1 H, d, J=17.09 Hz)、4.18 (1 H, d, J=17.09 Hz)、5.21 (1 H, m)、6.85 (1 H, d, J=8.30 Hz)、6.93 (1 H, dd, J=8.30, 1.95 Hz)、7.04 (1 H, d, J=1.95 Hz)、7.16-7.20 (2 H, m)、7.21-7.25 (2 H, m)、7.29 (1 H, broad s)

#### 実施例28

2,4-ジメチル-2-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]モルホリン-5-オン(表1の化合物No. 28)



）の合成

実施例 12 と同様の手法を用い、2-（3，4-ジメトキシフェニル）モルホリン-5-オンのかわりに、実施例 27 で製造される 2-〔3-（2-インダニルオキシ）-4-メトキシフェニル〕-2-メチルモルホリン-5-オンを使用し、無色固体の標記化合物（収率 92.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54 (3 H, s)、3.04 (3 H, s)、3.21 (1 H, dd,  $J=16.60, 3.90$  Hz)、3.23 (1 H, dd,  $J=16.60, 3.90$  Hz)、3.35 (1 H, dd,  $J=16.60, 2.44$  Hz)、3.36 (1 H, dd,  $J=16.60, 2.93$  Hz)、3.61 (1 H, d,  $J=12.70$  Hz)、3.73 (1 H, d,  $J=12.70$  Hz)、3.82 (3 H, s)、3.96 (1 H, d,  $J=17.09$  Hz)、4.18 (1 H, d,  $J=17.09$  Hz)、5.21 (1 H, m)、6.85 (1 H, s)、6.85 (1 H, s)、7.00 (1 H, s)、7.17-7.20 (2 H, m)、7.23-7.26 (2 H, m)

実施例 29

2-〔4-メトキシ-3-（5-フェニルペンチルオキシ）フェニル〕-4-メチルモルホリン-5-オン（表1の化合物 No. 29）

）の合成

実施例 12 と同様の手法を用い、2-（3，4-ジメトキシフェニル）モルホリン-5-オンのかわりに、実施例 26 で製造される 2-〔4-メトキシ-3-（5-フェニルペンチルオキシ）フェニル〕モルホリン-5-オンを使用し、淡黄色油状の標記化合物（収率 84.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1

、5.6 (2 H, m)、1.67-1.73 (2 H, m)、1.86-1.91 (2 H, m)、2.65 (2 H, t,  $J=7.81$  Hz)、3.02 (3 H, s)、3.32 (1 H, dd,  $J=12.21, 2.93$  Hz)、3.55 (1 H, dd,  $J=12.21, 10.25$  Hz)、3.86 (3 H, s)、4.02 (2 H, t,  $J=6.83$  Hz)、4.31 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、4.41 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、4.74 (1 H, dd,  $J=10.25, 2.93$  Hz)、6.84-6.92 (3 H, m)、7.16-7.30 (5 H, m)

### 実施例 30

2-[3-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]-4-メトキシフェニル]モルホリン-5-オン (表1の化合物No. 30) の合成

(1) 3-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]-4-メトキシベンズアルデヒド

実施例 4 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、2-ベンジルオキシエタノールを使用し、淡黄色油状の 3-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]-4-メトキシベンズアルデヒド (収率 83.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.89 (2 H, t,  $J=4.88$  Hz)、3.95 (3 H, s)、4.27 (2 H, t,  $J=4.88$  Hz)、4.65 (2 H, s)、6.97 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、7.27-7.48 (7 H, m)、9.83 (1 H, s)

(2) 2-アミノ-1-[3-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]-4-メトキシフェニル]エタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3-[3-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]

シ] - 4 - メトキシアセトフェノンを使用し、黒色油状の 2 - アミノ - 1 - [ 3 - [ 2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] - 4 - メトキシフェニル] エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.76 (1 H, dd,  $J = 12.70, 7.81 \text{ Hz}$ )、2.94 (1 H, dd,  $J = 12.70, 3.91 \text{ Hz}$ )、3.85 (3 H, s)、3.87 (2 H, t,  $J = 5.37 \text{ Hz}$ )、4.23 (2 H, t,  $J = 5.37 \text{ Hz}$ )、4.53 (1 H, dd,  $J = 7.81, 3.91 \text{ Hz}$ )、4.64 (2 H, s)、6.85 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.89 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、6.97 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、7.28 - 7.39 (5 H, m)

(2) 2 - [ 3 - [ 2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] - 4 - メトキシフェニル] - 2 - メチルモルホリン - 5 - オン

実施例 3 (2) と同様の手法を用い、2 - アミノ - 1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノールのかわりに、2 - アミノ - 1 - [ 3 - [ 2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] - 4 - メトキシフェニル] エタノールを使用し、淡褐色固体の標記化合物 (収率 32.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.39 (1 H, ddd,  $J = 12.21, 3.42, 3.42 \text{ Hz}$ )、3.47 (1 H, dd,  $J = 12.21, 10.25 \text{ Hz}$ )、3.86 (3 H, s)、3.87 (2 H, t,  $J = 5.37 \text{ Hz}$ )、4.24 (2 H, t,  $J = 5.37 \text{ Hz}$ )、4.31 (1 H, d,  $J = 17.09 \text{ Hz}$ )、4.41 (1 H, d,  $J = 17.09 \text{ Hz}$ )、4.63 (2 H, s)、4.65 (1 H, dd,  $J = 10.25, 3.42 \text{ Hz}$ )、6.61 (1 H, broad)、6.86 (1 H, d

,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、 $6.91$  (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、 $6.99$  (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、 $7.27 - 7.38$  (5 H, m)

### 実施例 3 1

2 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 6, 6 - ジメチルモルホリン - 5 - オン (表 1 の化合物 No. 31) の合成

(1) 2 - (2 - ブロモ - 2 - メチルプロピオナミド) - 1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノール

実施例 2 (2) と同様の手法を用い、クロロアセチルクロライドのかわりに 2 - ブロモ - 2 - メチルプロピオニルブロミドを使用し、2 - (2 - ブロモ - 2 - メチルプロピオナミド) - 1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノールを得る。

(2) 2 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 6, 6 - ジメチルモルホリン - 5 - オン

2 - (2 - ブロモ - 2 - メチルプロピオナミド) - 1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノールの粗生成物  $1.03 \text{ g}$  と水素化ナトリウム (60%)  $0.23 \text{ g}$  を乾燥ジメチルホルムアミド  $40 \text{ ml}$  中室温で一晩攪拌した。得られた反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、次いで抽出液を数回水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を除去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$  : 33% 酢酸エチル / ヘキサンから 75% 酢酸エチル / ヘキサンの範囲のグラジェントで溶出) で精製し、淡黄色固体の標記化合物  $0.17 \text{ g}$  (収率 21.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (3 H, s)、1.36 (3 H, s)、1.61 - 1.64 (2 H, m

)、1.85-2.05 (4H, m)、3.55 (1H, dd,  $J = 14.65, 6.84$  Hz)、3.66 (1H, dd,  $J = 14.65, 2.93$  Hz)、3.84 (3H, s)、4.45 (1H, broad)、4.79 (1H, m)、4.93 (1H, m)、6.84 (1H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.90-6.94 (2H, m)

### 実施例 3 2

2-[3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]モルホリン-5-オン(表1の化合物No. 32)  
の合成

(1) 3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-4-メトキシベンズアルデヒド 実施例 4 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、2-(4-フルオロフェニル)エタノールを使用し、淡黄色油状の 3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-4-メトキシベンズアルデヒド (収率 91.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.15 (2H, t,  $J = 7.32$  Hz)、3.96 (3H, s)、4.25 (2H, t,  $J = 7.32$  Hz)、6.98 (1H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.98-7.03 (2H, m)、7.24-7.28 (2H, m)、7.39 (1H, d,  $J = 1.47$  Hz)、7.46 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.47$  Hz)、9.83 (1H, s)

(2) 2-アミノ-1-[3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]エタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 3-[3-[2-(4-フルオロフェニル)

エトキシ] - 4 - メトキシアセトフェノンを使用し、橙色固体の 2 - アミノ - 1 - [3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ] - 4 - メトキシフェニル] エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (2 H, broad)、2.76 (1 H, dd,  $J=12.70, 7.82$  Hz)、2.96 (1 H, dd,  $J=12.70, 3.90$  Hz)、3.12 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、3.85 (3 H, s)、4.19 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、4.54 (1 H, dd,  $J=7.82, 3.90$  Hz)、6.84 - 6.90 (3 H, m)、6.97 - 7.01 (2 H, m)、7.23 - 7.27 (2 H, m)

(3) 2 - [3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ] - 4 - メトキシフェニル] - 2 - メチルモルホリン - 5 - オン

実施例 3 (2) と同様の手法を用い、2 - アミノ - 1 - (3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシフェニル) エタノールのかわりに、2 - アミノ - 1 - [3 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エトキシ] - 4 - メトキシフェニル] エタノールを使用し、淡褐色固体の標記化合物 (収率 51.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.13 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、3.44 (1 H, ddd,  $J=12.21, 3.42, 3.42$  Hz)、3.50 (1 H, dd,  $J=12.21, 10.25$  Hz)、3.86 (3 H, s)、4.19 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、4.32 (1 H, d,  $J=17.09$  Hz)、4.42 (1 H, d,  $J=17.09$  Hz)、4.67 (1 H, dd,  $J=10.25, 3.42$  Hz)、6.40 (1 H, broad)、6.85 - 6.90 (3 H, m)、6.98 - 7.02 (2 H, m)、7.24 - 7.27 (2 H, m)

実施例 3 3

2 - [4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] モルホリン - 5 - オン (表 1 の化合物 No . 3 3) の合成

(1) 4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) ベンズアルデヒド

実施例 4 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、cis - 1 - ヒドロキシ - 4 - フェニルシクロヘキサンを使用し、無色固体の 4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) ベンズアルデヒド (収率 37.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.59 - 1.76 (4 H, m)、2.01 - 2.04 (2 H, m)、2.30 - 2.33 (2 H, m)、2.60 (1 H, m)、3.96 (3 H, s)、4.35 - 4.41 (1 H, m)、7.00 (1 H, d, J = 7.81 Hz)、7.19 - 7.33 (5 H, m)、7.46 - 7.48 (2 H, m)、9.86 (1 H, s)

(2) 2 - アミノ - 1 - [4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] エタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに 4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) ベンズアルデヒドを使用し、淡黄色油状の 2 - アミノ - 1 - [4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] エタノールを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (2 H, broad)、1.54 - 1.74 (4 H, m)、1.98 - 2.01 (2 H, m)、2.27 - 2.30 (2 H, m)、2.5

8 (1H, d d d d,  $J = 11.72, 11.72, 3.42, 3.42$  Hz)、2.81 (1H, dd,  $J = 12.70, 7.81$  Hz)、2.99 (1H, dd,  $J = 12.70, 3.91$  Hz)、3.17 (1H, broad)、3.86 (3H, s)、4.25 (1H, m,  $J = 4.39$  Hz)、4.57 (1H, dd,  $J = 7.81, 3.90$  Hz)、6.87 (1H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.92 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.96$  Hz)、7.00 (1H, d,  $J = 1.96$  Hz)、7.18–7.23 (3H, m)、7.28–7.32 (2H, m)

(3) 2-[4-メトキシ-3-(trans-4-フェニルシクロヘキシルオキシ)フェニル]モルホリン-5-オン

実施例3(2)と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールのかわりに、2-アミノ-1-[4-メトキシ-3-(trans-4-フェニルシクロヘキシルオキシ)フェニル]エタノールを使用し、淡褐色油状の標記化合物(収率57.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54–1.74 (4H, m)、1.99–2.02 (2H, m)、2.26–2.29 (2H, m)、2.58 (1H, m)、3.48 (1H, d d d,  $J = 12.21, 3.41, 3.41$  Hz)、3.57 (1H, dd,  $J = 12.21, 10.25$  Hz)、3.87 (3H, s)、4.23–4.28 (1H, m)、4.35 (1H, d,  $J = 17.09$  Hz)、4.45 (1H, d,  $J = 17.09$  Hz)、4.70 (1H, dd,  $J = 10.25, 3.41$  Hz)、6.13 (1H, broad)、6.89 (1H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.94 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.47$  Hz)、7.01 (1H, d,  $J = 1.47$  Hz)、7.18–7.32



(5 H, m)

#### 実施例 3 4

2 - [4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メトキシ] フェニル] モルホリン - 5 - オン (表 1 の化合物 No. 3 4) の合成

(1) 4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メトキシ] ベンズアルデヒド

実施例 4 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、1 - フェニルシクロプロピルメタノールを使用し、黄色油状の 4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メトキシ] ベンズアルデヒド (収率 74.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 - 1.02 (2 H, m)、1.04 - 1.07 (2 H, m)、3.90 (3 H, s)、4.13 (2 H, s)、6.93 (1 H, d,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ )、7.19 - 7.23 (1 H, m)、7.28 - 7.31 (3 H, m)、7.41 - 7.45 (3 H, m)、9.79 (1 H, s)

(2) 2 - [4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メトキシ] フェニル] モルホリン - 5 - オン

実施例 3 (1) ~ (2) と同様の手法を用い、3 - ベンジルオキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒドのかわりに 4 - メトキシ - 3 - [(1 - フェニルシクロプロピル) メトキシ] ベンズアルデヒドを使用し、黄色油状の標記化合物 (収率 22.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 - 1.00 (2 H, m)、1.04 - 1.06 (2 H, m)、3.39 (1 H, d d d,  $J = 12.21, 3.42, 3.42 \text{ Hz}$ )、3.47 (1 H, d d,  $J = 12.21, 10.25 \text{ Hz}$ )、3.8

0 (3 H, s)、4.10 (2 H, s)、4.30 (1 H, d,  $J = 17.09 \text{ Hz}$ )、4.40 (1 H, d,  $J = 17.09 \text{ Hz}$ )、4.62 (1 H, dd,  $J = 10.25, 3.42 \text{ Hz}$ )、6.56 (1 H, broad)、6.80 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、6.83 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.87 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、7.20 (1 H, t,  $J = 7.33 \text{ Hz}$ )、7.29 (2 H, t,  $J = 7.33 \text{ Hz}$ )、7.44 (2 H, d,  $J = 7.33 \text{ Hz}$ )

### 実施例 35

2 - [3 - [(1-メチルシクロプロピル)メトキシ] - 4-メトキシフェニル] モルホリン-5-オン (表1の化合物 No. 35)

#### の合成

(1) 3 - [(1-メチルシクロプロピル)メトキシ] - 4-メトキシベンズアルデヒド 実施例 4 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、1-メチルシクロプロピルメタノールを使用し、黄色油状の 3 - [(1-メチルシクロプロピル)メトキシ] - 4-メトキシベンズアルデヒド (収率 65.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.45 - 0.47 (2 H, m)、0.56 - 0.57 (2 H, m)、1.27 (3 H, s)、3.84 (2 H, s)、3.95 (3 H, s)、6.97 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、7.37 (1 H, broad)、7.45 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.46 \text{ Hz}$ )、9.83 (1 H, s)

(2) 2-アミノ-1 - [3 - [(1-メチルシクロプロピル)メトキシ] - 4-メトキシフェニル] エタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンズ

アルデヒドのかわりに、3-[ (1-メチルシクロプロピル) メトキシ] -4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、桃色固体の2-アミノ-1-[3-[ (1-メチルシクロプロピル) メトキシ] -4-メトキシフェニル] エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.39-0.42 (2H, m)、0.43-0.54 (2H, m)、1.23 (3H, s)、2.80-2.86 (1H, m)、2.98-3.01 (1H, m)、3.74 (2H, s)、3.82 (3H, s)、4.60 (1H, m)、6.79-6.88 (3H, m)

(3) 2-[3-[ (1-メチルシクロプロピル) メトキシ] -4-メトキシフェニル] モルホリン-5-オン

実施例3(2)と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) エタノールのかわりに、2-アミノ-1-[3-[ (1-メチルシクロプロピル) メトキシ] -4-メトキシフェニル] エタノールを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率20.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.42-0.45 (2H, m)、0.54-0.56 (2H, m)、1.26 (3H, s)、3.45 (1H, ddd,  $J=12.20, 3.90, 3.90\text{ Hz}$ )、3.53 (1H, dd,  $J=12.20, 10.26\text{ Hz}$ )、3.79 (2H, s)、3.86 (3H, s)、4.33 (1H, d,  $J=17.09\text{ Hz}$ )、4.42 (1H, d,  $J=17.09\text{ Hz}$ )、4.67 (1H, dd,  $J=10.26, 3.90\text{ Hz}$ )、6.85-6.91 (4H, m)

### 実施例 3 6

2-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシフェニル) モルホリン-5-オン (表1の化合物No. 36) の合成

(1) 3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド

実施例 4 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、シクロペンチルメタノールを使用し、黄色油状の 3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド (収率 80.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36-1.42 (2H, m)、1.56-1.66 (4H, m)、1.83-1.92 (2H, m)、2.46 (1H, m)、3.94 (2H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ )、3.95 (3H, s)、6.97 (1H, d,  $J=7.81\text{ Hz}$ )、7.41 (1H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ )、7.44 (1H, dd,  $J=7.81, 1.95\text{ Hz}$ )、9.84 (1H, s)

(2) 2-アミノ-1-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシフェニル)エタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、淡黄色固体の 2-アミノ-1-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシフェニル)エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36-1.39 (2H, m)、1.58-1.64 (4H, m)、1.84-1.87 (2H, m)、2.44 (1H, m)、2.81 (1H, dd,  $J=12.70, 7.82\text{ Hz}$ )、2.98 (1H, dd,  $J=12.70, 3.90\text{ Hz}$ )、3.85 (3H, s)、3.88 (2H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ )、4.56 (1H, dd,  $J=7.82, 3.90\text{ Hz}$ )、6.85 (2H, s)、6.93 (

1 H, s)

(3) 2-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシフェニル)モルホリン-5-オン

実施例3(2)と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールのかわりに、2-アミノ-1-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシフェニル)エタノールを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率25.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.39 (2 H, m)、1.56-1.67 (4 H, m)、1.83-1.90 (2 H, m)、2.44 (1 H, m,  $J=7.33\text{ Hz}$ )、3.47 (1 H, d d d,  $J=12.21, 3.42, 3.42\text{ Hz}$ )、3.57 (1 H, d d,  $J=12.21, 10.25\text{ Hz}$ )、3.86 (3 H, s)、3.89 (2 H, d,  $J=7.33\text{ Hz}$ )、4.35 (1 H, d,  $J=17.09\text{ Hz}$ )、4.46 (1 H, d,  $J=17.09\text{ Hz}$ )、4.70 (1 H, d d,  $J=10.25, 3.42\text{ Hz}$ )、6.22 (1 H, broad)、6.86 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、6.87 (1 H, d d,  $J=8.30, 1.95\text{ Hz}$ )、6.94 (1 H, d,  $J=1.95\text{ Hz}$ )

### 実施例37

2-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル]モルホリン-5-オン(表1の化合物No. 37)の合成

(1) 4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]ベンズアルデヒド

実施例4(1)と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、2-(1-ナフチル)エタノールを使用し、無色固体の4

ーメトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]ベンズアルデヒド(収率54.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.67 (2 H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ )、3.96 (3 H, s)、4.41 (2 H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ )、6.98 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、7.37 (1 H, d,  $J=1.47\text{ Hz}$ )、7.41-7.46 (2 H, m)、7.48 (1 H, dd,  $J=7.82, 0.97\text{ Hz}$ )、7.51 (1 H, dd,  $J=3.42, 1.47\text{ Hz}$ )、7.55 (1 H, dd,  $J=6.84, 1.47\text{ Hz}$ )、7.77 (1 H, dd,  $J=6.84, 2.45\text{ Hz}$ )、7.87 (1 H, dd,  $J=8.30, 0.97\text{ Hz}$ )、8.11 (1 H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ )、9.80 (1 H, s)

(2) 2-アミノ-1-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル]エタノール

実施例1(1)と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]ベンズアルデヒドを使用し、淡黄色油状の2-アミノ-1-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル]エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.13 (2 H, broad)、2.73 (1 H, dd,  $J=12.21, 7.81\text{ Hz}$ )、2.93 (1 H, dd,  $J=12.21, 3.90\text{ Hz}$ )、3.13 (1 H, broad)、3.66 (2 H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ )、3.87 (3 H, s)、4.35 (2 H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ )、4.50 (1 H, m)、6.84-6.91 (3 H, m)、7.40-7.55 (4 H, m)、7.77 (1 H, dd,  $J=9.28, 1.95\text{ Hz}$ )、7.87 (1 H, d,  $J=$

7. 33 Hz)、8. 12 (1H, d, J = 7. 81 Hz)

(3) 2-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル]モルホリン-5-オン

実施例3(2)と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールのかわりに、2-アミノ-1-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル]エタノールを使用し、無色固体の標記化合物(収率53. 2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3. 39 (1H, ddd, J = 11. 72, 3. 42, 3. 42 Hz)、3. 47 (1H, dd, J = 11. 72, 10. 25 Hz)、3. 67 (2H, t, J = 7. 81 Hz)、3. 89 (3H, s)、4. 29 (1H, d, J = 17. 09 Hz)、4. 35 (2H, t, J = 7. 81 Hz)、4. 39 (1H, d, J = 17. 09 Hz)、4. 63 (1H, dd, J = 10. 25, 3. 42 Hz)、6. 06 (1H, broad)、6. 87-6. 88 (3H, m)、7. 41-7. 46 (2H, m)、7. 48-7. 55 (2H, m)、7. 78 (1H, dd, J = 6. 35, 2. 45 Hz)、7. 87-7. 89 (1H, m)、8. 12 (1H, d, J = 7. 81 Hz)

### 実施例 3 8

2-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)モルホリン-5-オン(表1の化合物No. 38)の合成

(1) 3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド

実施例4(1)と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、シクロブチルメタノールを使用し、淡黄色油状の3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(収率77. 1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.84–2.01 (4 H, m)、2.14–2.22 (2 H, m)、2.86 (1 H, m)、3.94 (3 H, s)、4.06 (2 H, d,  $J=6.83$  Hz)、6.97 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、7.41 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.44 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、9.85 (1 H, s)

(2) 2-アミノ-1-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)エタノール

実施例1(1)と同様の手法を用い、3,4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、黄色固体の2-アミノ-1-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (2 H, broad)、1.83–1.99 (4 H, m)、2.12–2.19 (2 H, m)、2.78–2.87 (2 H, m)、2.98 (1 H, dd,  $J=12.70, 3.90$  Hz)、3.15 (1 H, broad)、3.84 (3 H, s)、4.01 (2 H, d,  $J=6.84$  Hz)、4.56 (1 H, dd,  $J=7.82, 3.90$  Hz)、6.84 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.87 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、6.93 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)

(3) 2-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)モルホリン-5-オン 実施例3(2)と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールのかわりに、2-アミノ-1-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシフェニル)エタノールを使用し、無色固体の標記化合物(収率48.8%)を得た。



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.82-2.01 (4 H, m)、2.13-2.21 (2 H, m)、2.84 (1 H, m)、3.47 (1 H, ddd,  $J=12.21, 3.41, 3.41$  Hz)、3.57 (1 H, dd,  $J=12.21, 10.25$  Hz)、3.86 (3 H, s)、4.01 (2 H, d,  $J=7.33$  Hz)、4.35 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、4.45 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、4.70 (1 H, dd,  $J=10.25, 3.41$  Hz)、6.23 (1 H, broad)、6.85 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.89 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、6.94 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)

### 実施例 39

2-[3-(2-メチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル]モルホリン-5-オン (表1の化合物 No. 39) の合成

(1) 3-(2-メチルプロポキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド

実施例 4 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、イソブタノールを使用し、黄色油状の 3-(2-メチルプロポキシ)-4-メトキシベンズアルデヒド (収率 75.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (6 H, d,  $J=6.83$  Hz)、2.19 (1 H, m,  $J=6.83$  Hz)、3.83 (2 H, d,  $J=6.83$  Hz)、3.95 (3 H, s)、6.97 (1 H, d,  $J=7.81$  Hz)、7.40 (1 H, d,  $J=1.46$  Hz)、7.44 (1 H, dd,  $J=7.81, 1.46$  Hz)、9.84 (1 H, s)

(2) 2-アミノ-1-[3-(2-メチルプロポキシ)-4-メ

トキシフェニル] エタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-(2-メチルプロポキシ)-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、淡黄色固体の2-アミノ-1-[3-(2-メチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル] エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03 (6 H, d,  $J=6.83\text{ Hz}$ )、1.18 (2 H, broad)、2.17 (1 H, m)、2.81 (1 H, dd,  $J=12.69, 7.81\text{ Hz}$ )、2.98 (1 H, dd,  $J=12.69, 4.39\text{ Hz}$ )、3.17 (1 H, broad)、3.78 (2 H, d,  $J=6.83\text{ Hz}$ )、3.85 (3 H, s)、4.56 (1 H, dd,  $J=7.81, 4.39\text{ Hz}$ )、6.85-6.92 (3 H, m)

(3) 2-[3-(2-メチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル] モルホリン-5-オン

実施例 3 (2) と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル) エタノールのかわりに、2-アミノ-1-[3-(2-メチルプロポキシ)-4-メトキシフェニル] エタノールを使用し、無色固体の標記化合物 (収率 50.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04 (6 H, d,  $J=6.83\text{ Hz}$ )、2.17 (1 H, m,  $J=6.83\text{ Hz}$ )、3.47 (1 H, ddd,  $J=12.21, 3.42, 3.42\text{ Hz}$ )、3.56 (1 H, dd,  $J=12.21, 10.25\text{ Hz}$ )、3.78 (2 H, d,  $J=6.83\text{ Hz}$ )、3.86 (3 H, s)、4.34 (1 H, d,  $J=17.09\text{ Hz}$ )、4.4

4 (1 H, d,  $J = 17.09 \text{ Hz}$ )、4.69 (1 H, dd,  $J = 10.25, 3.42 \text{ Hz}$ )、6.36 (1 H, broad)、6.86 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.89 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、6.93 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 40

4-エチル-2-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシフェニル]モルホリン-5-オン(表1の化合物No. 40)の合成

実施例 21 と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりにヨウ化エチルを使用し、淡黄緑色固体の標記化合物(収率 99.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (3 H, t,  $J = 7.33 \text{ Hz}$ )、3.24 (2 H, dd,  $J = 16.60, 3.91 \text{ Hz}$ )、3.32 (1 H, dd,  $J = 12.20, 3.42 \text{ Hz}$ )、3.36-3.46 (3 H, m)、3.52-3.59 (1 H, m)、3.54 (1 H, dd,  $J = 12.20, 10.25 \text{ Hz}$ )、3.82 (3 H, s)、4.31 (1 H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4.42 (1 H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4.74 (1 H, dd,  $J = 10.25, 3.42 \text{ Hz}$ )、5.22 (1 H, m)、6.88 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.94 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.96 \text{ Hz}$ )、7.00 (1 H, d,  $J = 1.96 \text{ Hz}$ )、7.17-7.20 (2 H, m)、7.22-7.25 (2 H, m)

#### 実施例 41

2-[3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-4-メチルモルホリン-5-オン(表1の化合物

No. 41) の合成

実施例 12 と同様の手法を用い、2-(3,4-ジメトキシフェニル)モルホリン-5-オンのかわりに実施例 32 で製造される 2-[3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]モルホリン-5-オンを使用し、淡黄色油状の標記化合物(収率 92.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.00 (3 H, s)、3.13 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、3.29 (1 H, dd,  $J=12.21, 3.42$  Hz)、3.52 (1 H, dd,  $J=12.21, 10.74$  Hz)、3.86 (3 H, s)、4.20 (2 H, t,  $J=7.32$  Hz)、4.29 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、4.39 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、4.72 (1 H, dd,  $J=10.74, 3.42$  Hz)、6.86-6.91 (3 H, m)、6.98-7.02 (2 H, m)、7.24-7.27 (2 H, m)

実施例 42

2-[3-[(1-フェニルシクロプロピル)メトキシ]-4-メトキシフェニル]-4-メチルモルホリン-5-オン(表1の化合物 No. 42) の合成

実施例 12 と同様の手法を用い、2-(3,4-ジメトキシフェニル)モルホリン-5-オンのかわりに実施例 34 で製造される 2-[3-[(1-フェニルシクロプロピル)メトキシ]-4-メトキシフェニル]モルホリン-5-オンを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98-1.00 (2 H, m)、1.04-1.07 (2 H, m)、3.00 (3 H, s)、3.25 (1 H, dd,  $J=12.70, 3.42$

H z)、3.47 (1 H, dd,  $J = 12.70, 10.74$  Hz)、3.80 (3 H, s)、4.11 (2 H, s)、4.28 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.38 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.67 (1 H, dd,  $J = 10.74, 3.42$  Hz)、6.79 (1 H, d,  $J = 1.47$  Hz)、6.83 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.86 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.47$  Hz)、7.19–7.22 (1 H, m)、7.28–7.31 (2 H, m)、7.43–7.45 (2 H, m)

#### 実施例 43

2-[3-[(1-メチルシクロプロピル)メトキシ]-4-メトキシフェニル]-4-メチルモルホリン-5-オン (表1の化合物 No. 43) の合成

実施例 12 と同様の手法を用い、2-(3,4-ジメトキシフェニル)モルホリン-5-オンのかわりに実施例 35 で製造される 2-[3-[(1-メチルシクロプロピル)メトキシ]-4-メトキシフェニル]モルホリン-5-オンを使用し、淡黄色油状の標記化合物 (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.42–0.45 (2 H, m)、0.54–0.56 (2 H, m)、1.27 (3 H, s)、3.01 (3 H, s)、3.31 (1 H, dd,  $J = 12.20, 2.93$  Hz)、3.55 (1 H, dd,  $J = 12.20, 10.25$  Hz)、3.79 (2 H, s)、3.86 (3 H, s)、4.30 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.40 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.73 (1 H, dd,  $J = 10.25, 2.93$  Hz)、6.86 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.89 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz)、6.92 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)

実施例 4 4

2 - (3 - シクロペンチルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - メチルモルホリン - 5 - オン (表 1 の化合物 No. 4 4) の合成

実施例 1 2 と同様の手法を用い、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) モルホリン - 5 - オンのかわりに実施例 3 6 で製造される 2 - (3 - シクロペンチルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) モルホリン - 5 - オンを使用し、黄色油状の標記化合物 (収率 1 0 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (4 0 0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1. 3 2 - 1. 4 2 (2 H, m)、1. 5 4 - 1. 6 8 (4 H, m)、1. 8 3 - 1. 9 2 (2 H, m)、2. 4 4 (1 H, m)、3. 0 2 (3 H, s)、3. 3 2 (1 H, dd,  $J = 12.21, 2.93 \text{ Hz}$ )、3. 5 6 (1 H, dd,  $J = 12.21, 10.75 \text{ Hz}$ )、3. 8 6 (3 H, s)、3. 8 9 (2 H, d,  $J = 7.33 \text{ Hz}$ )、4. 3 1 (1 H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4. 4 1 (1 H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4. 7 5 (1 H, dd,  $J = 10.75, 2.93 \text{ Hz}$ )、6. 8 5 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6. 8 8 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.46 \text{ Hz}$ )、6. 9 4 (1 H, d,  $J = 1.46 \text{ Hz}$ )

実施例 4 5

2 - [4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] - 4 - メチルモルホリン - 5 - オン (表 1 の化合物 No. 4 5) の合成

実施例 1 2 と同様の手法を用い、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) モルホリン - 5 - オンのかわりに実施例 3 3 で製造される 2 - [4 - メトキシ - 3 - (trans - 4 - フェニルシクロヘキシルオキシ) フェニル] モルホリン - 5 - オンを使用し、無色固体の

標記化合物（収率 85.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55–1.74 (4 H, m)、2.00–2.03 (2 H, m)、2.27–2.29 (2 H, m)、2.56–2.61 (1 H, m)、3.02 (3 H, s)、3.33 (1 H, dd,  $J=12.21, 3.41$  Hz)、3.56 (1 H, dd,  $J=12.21, 10.75$  Hz)、3.87 (3 H, s)、4.23–4.28 (1 H, m)、4.32 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、4.42 (1 H, d,  $J=16.60$  Hz)、4.75 (1 H, dd,  $J=10.74, 3.41$  Hz)、6.89 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.93 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.95$  Hz)、7.01 (1 H, d,  $J=1.95$  Hz)、7.18–7.32 (5 H, m)

#### 実施例 46

2-[4-メトキシ-3-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]-4-メチルモルホリン-5-オン (表1の化合物 No. 46) の合成

実施例 12 と同様の手法を用い、2-(3,4-ジメトキシフェニル)モルホリン-5-オンのかわりに実施例 30 で製造される 2-[4-メトキシ-3-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]モルホリン-5-オンを使用し、淡褐色固体の標記化合物（収率 93.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.99 (3 H, s)、3.27 (1 H, dd,  $J=12.21, 3.42$  Hz)、3.50 (1 H, dd,  $J=12.21, 10.74$  Hz)、3.87 (3 H, s)、3.88 (2 H, t,  $J=4.88$  Hz)、4.24 (2 H, t,  $J=4.88$  Hz)、4.29 (1 H, d

,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、 $4.39$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、 $4.64$  ( $2 \text{ H}$ ,  $s$ )、 $4.71$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 10.74$ ,  $3.42 \text{ Hz}$ )、 $6.86$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、 $6.91$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 8.30$ ,  $1.95 \text{ Hz}$ )、 $7.00$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、 $7.28 - 7.40$  ( $5 \text{ H}$ ,  $m$ )

#### 実施例 47

2-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル]-4-メチルモルホリン-5-オン(表1の化合物No. 47)の合成

実施例12と同様の手法を用い、2-(3,4-ジメトキシフェニル)モルホリン-5-オンのかわりに実施例37で製造される2-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]フェニル]モルホリン-5-オンを使用し、無色固体の標記化合物(収率88.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $2.98$  ( $3 \text{ H}$ ,  $s$ )、 $3.25$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 12.20$ ,  $2.93 \text{ Hz}$ )、 $3.47$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 12.20$ ,  $10.74 \text{ Hz}$ )、 $3.67$  ( $2 \text{ H}$ ,  $t$ ,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ )、 $3.89$  ( $3 \text{ H}$ ,  $s$ )、 $4.26$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、 $4.35$  ( $2 \text{ H}$ ,  $t$ ,  $J = 7.81 \text{ Hz}$ )、 $4.36$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、 $4.68$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 10.74$ ,  $2.93 \text{ Hz}$ )、 $6.86 - 6.88$  ( $3 \text{ H}$ ,  $m$ )、 $7.41 - 7.45$  ( $2 \text{ H}$ ,  $m$ )、 $7.48 - 7.55$  ( $2 \text{ H}$ ,  $m$ )、 $7.77$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 6.83$ ,  $2.93 \text{ Hz}$ )、 $7.88$  ( $1 \text{ H}$ ,  $dd$ ,  $J = 7.82$ ,  $1.46 \text{ Hz}$ )、 $8.12$  ( $1 \text{ H}$ ,  $d$ ,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 48



2 - (3 - シクロブチルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 -  
メチルモルホリン - 5 - オン (表1 の化合物 No. 48) の合成

実施例 12 と同様の手法を用い、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) モルホリン - 5 - オンのかわりに実施例 38 で製造される 2 - (3 - シクロブチルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) モルホリン - 5 - オンを使用し、淡黄色油状の標記化合物 (収率 99.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.82 - 2.01 (4 H, m)、2.13 - 2.21 (2 H, m)、2.84 (1 H, m)、3.02 (3 H, s)、3.32 (1 H, dd,  $J = 12.21, 3.42$  Hz)、3.56 (1 H, dd,  $J = 12.21, 10.74$  Hz)、3.85 (3 H, s)、4.01 (2 H, d,  $J = 6.84$  Hz)、4.31 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.42 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.75 (1 H, dd,  $J = 10.74, 3.42$  Hz)、6.85 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.89 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz)、6.94 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)

実施例 49

2 - [3 - (2 - メチルプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] -  
4 - メチルモルホリン - 5 - オン (表1 の化合物 No. 49) の合  
成

実施例 12 と同様の手法を用い、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) モルホリン - 5 - オンのかわりに実施例 39 で製造される 2 - [3 - (2 - メチルプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] モルホリン - 5 - オンを使用し、淡黄色油状の標記化合物 (収率 99.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04 (6

H, d,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、2.17 (1 H, m,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、3.02 (3 H, s)、3.32 (1 H, dd,  $J = 12.21, 3.42 \text{ Hz}$ )、3.56 (1 H, dd,  $J = 12.21, 10.74 \text{ Hz}$ )、3.78 (2 H, d,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、3.86 (3 H, s)、4.31 (1 H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4.41 (1 H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4.75 (1 H, dd,  $J = 10.74, 3.42 \text{ Hz}$ )、6.85–6.89 (2 H, m)、6.93 (1 H, d,  $J = 1.47 \text{ Hz}$ )

#### 実施例 50

2 – [3 – [2 – (2 – インダニル) エトキシ] – 4 – メトキシフェニル] モルホリン – 5 – オン (表 1 の化合物 No. 50) の合成  
(1) 3 – [2 – (2 – インダニル) エトキシ] – 4 – メトキシベンズアルデヒド

実施例 4 (1) と同様の手法を用い、フェネチルアルコールのかわりに、2 – (2 – インダニル) エタノールを使用し、無色固体の 3 – [2 – (2 – インダニル) エトキシ] – 4 – メトキシベンズアルデヒド (収率 75.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10 (2 H, q,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、2.66–2.72 (3 H, m)、3.09–3.16 (2 H, m)、3.95 (3 H, s)、4.17 (2 H, t,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、6.98 (1 H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、7.11–7.15 (2 H, m)、7.18–7.21 (2 H, m)、7.43 (1 H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、7.46 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、9.86 (1 H, s)

(2) 2 – アミノ – 1 – [3 – [2 – (2 – インダニル) エトキシ] – 4 – メトキシフェニル] エタノール

実施例 1 (1) と同様の手法を用い、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドのかわりに、3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシベンズアルデヒドを使用し、褐色油状の2-アミノ-1-[3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]エタノールを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.05-2.10 (2 H, m)、2.65-2.74 (3 H, m)、2.81 (1 H, dd,  $J=12.70, 7.81$  Hz)、2.98 (1 H, dd,  $J=12.70, 3.91$  Hz)、3.08-3.15 (2 H, m)、3.85 (3 H, s)、4.11 (2 H, t,  $J=6.84$  Hz)、4.57 (1 H, dd,  $J=7.81, 3.91$  Hz)、6.84 (1 H, d,  $J=8.30$  Hz)、6.88 (1 H, dd,  $J=8.30, 1.47$  Hz)、6.95 (1 H, d,  $J=1.47$  Hz)、7.10-7.15 (2 H, m)、7.17-7.20 (2 H, m)

(3) 2-[3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]モルホリン-5-オン

実施例 3 (2) と同様の手法を用い、2-アミノ-1-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)エタノールのかわりに、2-アミノ-1-[3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]エタノールを使用し、無色固体の標記化合物 (収率 64.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.08 (2 H, q,  $J=6.84$  Hz)、2.66-2.73 (3 H, m)、3.09-3.16 (2 H, m)、3.48 (1 H, ddd,  $J=12.21, 3.42, 3.42$  Hz)、3.57 (1 H, dd,  $J=12.21, 10.26$  Hz)、3.86 (3 H, s)、4.

1.2 (2H, t,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、4.35 (1H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4.45 (1H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4.71 (1H, dd,  $J = 10.26, 3.42 \text{ Hz}$ )、6.11 (1H, broad)、6.87 (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.90 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.47 \text{ Hz}$ )、6.96 (1H, d,  $J = 1.47 \text{ Hz}$ )、7.12–7.15 (2H, m)、7.17–7.22 (2H, m)

#### 実施例 51

2-[3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]-4-メチルモルホリン-5-オン (表1の化合物No. 51)の合成

実施例12と同様の手法を用い、2-(3,4-ジメトキシフェニル)モルホリン-5-オンのかわりに実施例50で製造される2-[3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシフェニル]モルホリン-5-オンを使用し、淡褐色油状の標記化合物(収率81.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.06–2.11 (2H, m)、2.66–2.73 (3H, m)、3.02 (3H, s)、3.09–3.15 (2H, m)、3.33 (1H, dd,  $J = 12.21, 2.93 \text{ Hz}$ )、3.57 (1H, dd,  $J = 12.21, 10.74 \text{ Hz}$ )、3.86 (3H, s)、4.12 (2H, t,  $J = 6.84 \text{ Hz}$ )、4.32 (1H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4.42 (1H, d,  $J = 16.60 \text{ Hz}$ )、4.76 (1H, dd,  $J = 10.74, 2.93 \text{ Hz}$ )、6.86 (1H, d,  $J = 8.30 \text{ Hz}$ )、6.90 (1H, dd,  $J = 8.30, 1.95 \text{ Hz}$ )、6.96 (1H, d,  $J = 1.95 \text{ Hz}$ )、7.11–7.15 (2H, m)、7.16–7.22 (

2 H, m)

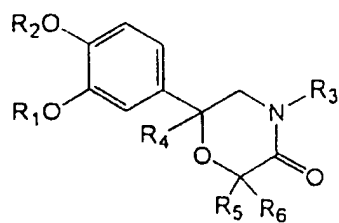
#### 実施例 5 2

#### 2 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - メチルモルホリン - 5 - オン (表 1 の化合物 No. 5 2) の合成

実施例 1 2 と同様の手法を用い、2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) モルホリン - 5 - オンのかわりに、実施例 8 で製造される 2 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシフェニル) モルホリン - 5 - オンを使用し、黄色油状の標記化合物 (収率 76.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.34 - 0.38 (2 H, m)、0.63 - 0.68 (2 H, m)、1.31 - 1.38 (1 H, m)、3.02 (3 H, s)、3.32 (1 H, dd,  $J = 12.69, 3.42$  Hz)、3.55 (1 H, dd,  $J = 12.69, 10.74$  Hz)、3.87 (2 H, d,  $J = 7.81$  Hz)、3.88 (3 H, s)、4.30 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.41 (1 H, d,  $J = 16.60$  Hz)、4.74 (1 H, dd,  $J = 10.74, 3.42$  Hz)、6.86 (1 H, d,  $J = 8.30$  Hz)、6.89 (1 H, dd,  $J = 8.30, 1.95$  Hz)、6.93 (1 H, d,  $J = 1.95$  Hz)

表 1





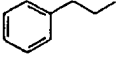
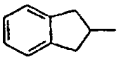



化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
1	Me	Me	H	H	H	H
2		Me	H	H	H	H
3		Me	H	H	H	H
4		Me	H	H	H	H
5	Bu	Me	H	H	H	H
6		Me	H	H	H	H
7		Me	H	H	H	H
8		Me	H	H	H	H
9	Me	Me	H	Me	H	H
10		Me	H	Me	H	H

表 1 ( 続 き )



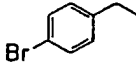



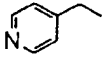


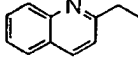



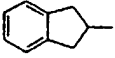

化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
11		Me	H	Ph	H	H
12	Me	Me	Me	H	H	H
13		Me		H	H	H
14		Me	Me	H	H	H
15		Me	EtCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	H
16		Me		H	H	H
17		Me	Et	H	H	H
18		Me		H	H	H
19		Me	Bu	H	H	H
20		Me		H	H	H
21		Me	Me	H	H	H
22		Me	Me	Ph	H	H

表 1 ( 続 き )


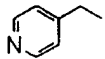
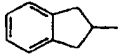
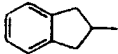
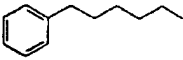
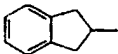
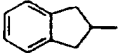
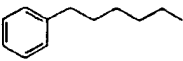
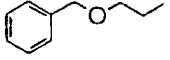

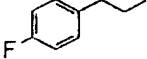
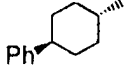
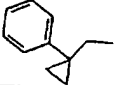
化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
23		Me		Ph	H	H
24		Me	H	Ph	H	H
25		Me	Me	Ph	H	H
26		Me	H	H	H	H
27		Me	H	Me	H	H
28		Me	Me	Me	H	H
29		Me	Me	H	H	H
30		Me	H	H	H	H
31		Me	H	H	Me	Me
32		Me	H	H	H	H
33		Me	H	H	H	H
34		Me	H	H	H	H



表 1 ( 続 き )



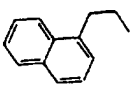


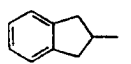
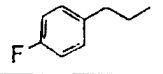
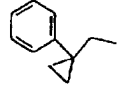


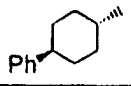
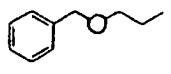
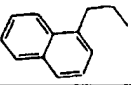

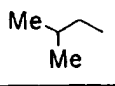
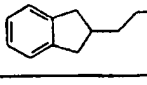
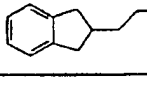

化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
35		Me	H	H	H	H
36		Me	H	H	H	H
37		Me	H	H	H	H
38		Me	H	H	H	H
39		Me	H	H	H	H
40		Me	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	H
41		Me	Me	H	H	H
42		Me	Me	H	H	H
43		Me	Me	H	H	H
44		Me	Me	H	H	H
45		Me	Me	H	H	H
46		Me	Me	H	H	H

表 1 ( 続 き )

化合物No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
47		Me	Me	H	H	H
48		Me	Me	H	H	H
49		Me	Me	H	H	H
50		Me	H	H	H	H
51		Me	Me	H	H	H
52		Me	Me	H	H	H

実施例 5 3錠剤の製造

30 g の 2 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) モルホリン - 5 - オン ( 表 1 の 化合物 No. 2 ) 、乳糖 253 g 、トウモロコシデンプン 63 g 、低置換ヒドロキシプロピルセルロース 40 g 、ステアリン酸カルシウム 4 g を混和し、通常の方法で圧縮して各錠剤が前記化合物 10 mg を含むようにした。

実施例 5 4カプセル剤の製造

30 g の 2 - ( 3 - ブトキシ - 4 - メトキシフェニル ) モルホリン - 5 - オン ( 表 1 の 化合物 No. 5 ) 、乳糖 260 g 、トウモロコシデンプン 66 g 、ステアリン酸カルシウム 4 g を混和した後、通常の方法でゼラチンカプセルに充填し、各カプセルが前記化合物 10 mg を含むようにした。

実施例 5 5

### 吸入剤の製造

2 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - メチルモルホリン - 5 - オン (表 1 の化合物 No. 14) をよく粉砕し、粒子径を 1 ~ 5  $\mu$ m としたもの 0.15 g と乳糖 (325 メッシュ、ディー・エム・ブイ、社製) 60 g を混和した。通常の方法でカプセルに充填し、各カプセルが前記化合物 50  $\mu$ g を含むようにした。吸入は粉末吸入容器にカプセルを装填して行った。

### 試験例 1

#### フォスフォジエステラーゼ (PDE) の分離及び PDE 阻害活性の測定

化合物の PDE 阻害活性および選択性を調べるために I 型、III 型、IV 型および V 型の、4 種類の PDE アイソザイムを準備した [Trends Pharmacol. Sci., 12, 19 - 27 (1992)]。I 型 PDE はシグマ社より購入したものをを用いた。また、III 型、IV 型および V 型の PDE アイソザイムはラットより採取した血小板 (III 型および V 型) または好中球 (IV 型) から部分精製した。各酵素源を 20 mM ビストリス、EDTA (エチレンジアミン 4 酢酸) 2 mM、PMSF (フェニルメチルスルフォニルフルオリド) 0.1 mM、2 - メルカプトエタノール 5 mM、ペプスタチン 0.001 mM、ロイペプチン 0.01 mM を含む緩衝液 (pH 6.5) 中でホモジナイズし、30000  $\times$  G で 30 分間遠心して得られた遠心上清をイオン交換カラム (Qセファロースファーストフロー、ファルマシア社製) にかけて、0 ~ 1 M の酢酸ナトリウムで溶離した。部分精製したアイソザイムは各々既知の選択的阻害剤の効果を調べることによって同定した。

被検物質は DMSO (ジメチルスルホキシド) 中に溶解し、5 mM の塩化マグネシウムを含む 50 mM トリス塩酸緩衝液中に添加し

た。この反応液に上記のPDEアイソザイムおよび $^3\text{H}-\text{cAMP}$  (III型、IV型PDEのとき)または $^3\text{H}-\text{cGMP}$  (I型、V型PDEのとき)を基質として加え、30度で30分間反応させた。反応は100度の沸騰液中に5分間つけることによって停止した。PDEによって生成したヌクレオチドは5'-ヌクレオチダーゼで $^3\text{H}$ -アデノシンまたは $^3\text{H}$ -グアノシンに分解し、未反応の基質と反応生成物はイオン交換カラム(QAEセファデックス、ファルマシア社製)を通して分離した。溶出した $^3\text{H}$ -ヌクレオシドの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。各被検物質の阻害活性は $\text{IC}_{50}$ 値(M)で表し、IV型に対する阻害活性を表2に示した。また、各被検物質のI型、III型、V型に対する阻害活性はIV型に対する阻害活性の10分の1以下であった。

表 2

化合物 No.	PDE IV阻害作用 IC <sub>50</sub> (M)
1	$3.7 \times 10^{-5}$
2	$1.5 \times 10^{-6}$
3	$2.8 \times 10^{-5}$
4	$2.7 \times 10^{-6}$
5	$1.2 \times 10^{-5}$
6	$3.2 \times 10^{-7}$
7	$1.1 \times 10^{-5}$
8	$2.5 \times 10^{-6}$
9	$1.6 \times 10^{-5}$
10	$3.0 \times 10^{-6}$
11	$7.4 \times 10^{-8}$
12	$4.7 \times 10^{-6}$
13	$1.8 \times 10^{-6}$
14	$3.1 \times 10^{-7}$
15	$7.9 \times 10^{-6}$
16	$5.5 \times 10^{-6}$
17	$7.1 \times 10^{-7}$
18	$4.5 \times 10^{-7}$

表 2 ( 続 き )

化合物 No.	PDE IV阻害作用 IC <sub>50</sub> (M)
19	$5.9 \times 10^{-6}$
20	$2.0 \times 10^{-6}$
21	$4.4 \times 10^{-8}$
22	$2.5 \times 10^{-7}$
23	$2.4 \times 10^{-6}$
24	$3.0 \times 10^{-8}$
25	$1.1 \times 10^{-7}$
26	$6.2 \times 10^{-7}$
27	$1.3 \times 10^{-7}$
28	$3.0 \times 10^{-8}$
29	$4.8 \times 10^{-7}$
30	$5.7 \times 10^{-6}$
32	$1.7 \times 10^{-6}$
33	$7.2 \times 10^{-6}$
34	$1.9 \times 10^{-6}$
35	$1.3 \times 10^{-6}$
36	$6.9 \times 10^{-6}$

表 2・(続き)

化合物 No.	PDE IV阻害作用 IC <sub>50</sub> (M)
37	$2.7 \times 10^{-6}$
38	$4.6 \times 10^{-6}$
39	$7.8 \times 10^{-6}$
40	$9.3 \times 10^{-6}$
41	$3.8 \times 10^{-7}$
42	$3.1 \times 10^{-7}$
43	$6.1 \times 10^{-7}$
44	$7.7 \times 10^{-7}$
45	$5.8 \times 10^{-7}$
46	$5.7 \times 10^{-7}$
47	$3.0 \times 10^{-7}$
48	$3.8 \times 10^{-7}$
49	$3.5 \times 10^{-7}$
50	$3.8 \times 10^{-6}$
51	$1.0 \times 10^{-7}$
52	$2.8 \times 10^{-6}$

試験例 2ラット好中球の活性化抑制作用

本発明の化合物による炎症性白血球である好中球の活性化抑制作用を調べるためにスーパーオキシドアニオンの放出量を測定した。

エーテル麻酔下のウィスター系ラットから採血し、得られた血液を血球分離液（ポリモルフォプレップ 1. 1 1 3、ナイコメッドファーム社製）に重層して好中球を遠心分離した。好中球はハンクス液中で  $0.5 \times 10^4 \text{ cells/ml}$  に調整し、この細胞浮遊液 2 ml にルシゲニン 0. 1 mM および DMSO に溶解した被検物質を添加した。カルシウムイオノフォア A 2 3 1 8 7  $0.3 \mu\text{M}$  の刺激によって発生する化学発光をケモルミネッセンスリーダーで測定し、スーパーオキシドアニオン放出量を算出した。本発明の化合物によるスーパーオキシドアニオン放出抑制作用の効果を  $\text{IC}_{50}$  値で表し、表 3 に示す。

表 3

化合物 No.	ラット好中球からのスーパーオキシドアニオン 放出抑制作用 $\text{IC}_{50}(\text{M})$
1	$2.9 \times 10^{-5}$
2	$5.8 \times 10^{-6}$
9	$1.6 \times 10^{-6}$
13	$1.4 \times 10^{-6}$

試験例 3抗原誘発気道収縮抑制作用（抗喘息作用）

ハートレイ系雄性モルモットに卵白アルブミン（OA）を 35 mg 筋肉内投与して感作し、4 日後に同様に追加感作を行った。初回



感作から25～29日後、ペントバルビタール麻酔したモルモットに気管カニューレを挿入して人工呼吸を施した。Konzett-Roessler法により気道抵抗をモニターし、OA0.2mg/kg静脈内投与で惹起される気道抵抗の増加を調べた。被検物質はポリエチレングリコール400に溶解して抗原投与の10分前に静脈内投与した。本発明の化合物の効果をED<sub>50</sub>値で表し、表4に示す。

表 4

化合物 No.	抗原誘発気道収縮抑制作用 ED <sub>50</sub> (mg/kg)
2	0.48
5	3.6
8	4.31
14	2.1
27	7.99
35	6.22
36	1.00
38	7.83
39	8.04

#### 試験例 4

##### 急性毒性

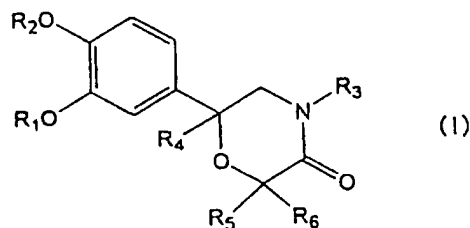
表1に示すNo. 1～No. 52の本発明の化合物を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムを含む生理食塩水に懸濁してddY系雄性マウスの腹腔内に投与し、翌日生死を観察した。30mg/kgの投与量で死亡例が認められた被検物質はなかった。

### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は優れた P D E IV 阻害作用を有しており、喘息、皮膚炎等の炎症性疾患；多発性硬化症；リウマチ等の自己免疫疾患などの治療に有用である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 式 (I) :



〔式中、 $R_1$  は置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；置換基を有してもよい  $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基；またはインダニル基を表し、 $R_2$  は  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基を表し、 $R_3$  は水素原子；置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；置換基を有してもよい  $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基；置換基を有してもよく、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基；またはアシル基を表し、 $R_4$  は水素原子；置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；または置換基を有してもよく、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を有してもよいアリール基を表し、 $R_5$  および  $R_6$  は、それぞれ独立して、水素原子；置換基を有してもよい  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；置換基を有してもよい  $C_3 \sim C_7$  のシクロアルキル基；または置換基を有してもよく、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を表す〕

で表される 2-フェニルモルホリン-5-オン誘導体、その光学異性体もしくはそれらの医薬上許容される塩またはこれらの水和物もしくは溶媒和物である化合物。

2.  $R_1$  が  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基；置換基として、置換基を有

してもよいアリール基、置換基を有してもよいアルコキシ基および置換基を有してもよいC<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>のシクロアルキル基からなる群から選ばれた少なくとも1個の基を有するC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基；置換基を有してもよいC<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>のシクロアルキル基；またはインダニル基である請求項1記載の化合物。

3. R<sub>1</sub>がメチル基；n-ブチル基；2-メチルプロピル基；シクロプロピルメチル基；シクロブチルメチル基；シクロペンチルメチル基；置換基として、フェニル基、ナフチル基、ベンジルオキシ基、4-フルオロフェニル基、フェニルシクロプロピル基、メチルシクロプロピル基もしくはインダニル基を有するC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基；シクロペンチル基；シクロヘキシル基；4-フェニルシクロヘキシル基または2-インダニル基である請求項1記載の化合物。

4. R<sub>2</sub>がメチル基である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

5. R<sub>3</sub>が水素原子；C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>のアルキル基；ハロゲン原子を置換基として有してもよく、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれた少なくとも1個のヘテロ原子を含有してもよいアリール基もしくはエトキシカルボニル基を置換基として有するC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基；またはアセチル基である請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

6. R<sub>4</sub>が水素原子、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基もしくはフェニル基である請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

7. R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>が水素原子である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

8. 請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物および薬理学的に許容される担体を含有してなる医薬組成物。

9. 請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有してなる炎症性疾患の予防または治療薬。

10. 請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有してなる抗喘息薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02970

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D265/32, C07D413/06, A61K31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D265/32, C07D413/06, A61K31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 8-501318, A (Pfizer Inc.), February 13, 1996 (13. 02. 96), (Particularly refer to claims 3, 10 to 12; page 37, general formula (XXXIII); pages 38 to 41; Bioassay and Examples 21 to 27) & EP, 672031, A & WO, 94/12461, A	1 - 10
A	JP, 3-209322, A (Pfizer Inc.), September 12, 1991 (12. 09. 91), (Particularly refer to claims 1 to 8; Examples 1, 4 to 8) & EP, 428313, A & WO, 91/07177, A	1 - 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 18, 1997 (18. 11. 97)

Date of mailing of the international search report

November 26, 1997 (26. 11. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C 07D 265/32, C 07D 413/06, A 61K 31/535

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl. C 07D 265/32, C 07D 413/06, A 61K 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-501318, A (ファイザー・インク), 13. 2月. 1996 (13. 02. 96), (特に請求項3, 10-12, p. 37の一般式(XXXIII), p. 38-p. 41の 生物学的アッセイ及び実施例21-27参照) & EP, 672031, A & WO, 94/12461, A	1-10
A	JP, 3-209322, A (ファイザー・インコーポレイテッド), 12. 9月. 1991 (12. 09. 91), (特に請求項1-8, 実施例1, 及び実施例4-8参照) & EP, 428313, A & WO, 91/07177, A	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 11. 97

国際調査報告の発送日

26.11.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C 9639

電話番号 03-3581-1101 内線 3453